

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА У ЖЕНЩИН

Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А.

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Краснодар, Россия*

Резюме. Целью исследования является оценка диагностической и патогенетической значимости цитокинов плазмы (IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ) у пациенток с различными клинико-гистологическими вариантами течения склеротического лишена и возможности их использования в качестве критериев эффективности иммунотерапии данного заболевания с помощью препарата на основе дезоксирибонуклеиновой кислоты эукариот (Дерината). Дизайн клинического проспективного когортного исследования предусматривал оценку содержания цитокинов крови (IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ) и выраженности клинических проявлений заболевания (зуда и диспареунии) у женщин (n = 114) с различными вариантами течения склеротического лишена (атрофический, склеротический и склеро-атрофический) до и после иммунотерапии препаратом нуклеиновых кислот (Деринат). Деринат был выбран с учетом того, что он является агонистом Toll-подобных рецепторов и обладает рядом иммунорегуляторных эффектов, в том числе способностью модулировать продукцию цитокинов и оказывать позитивное влияние на процессы регенерации. Кроме того, на основе данных визуального осмотра, вульвоскопии и результатов морфогистохимического исследования (критерии оценки: толщина кожи, количество коллагеновых волокон, выраженность фиброза и склероза и т.п.) во II клинической группе были выделены соответствующие подгруппы – 2.1 (минимальные склеротические признаки, n = 14) и 2.2 (выраженные склеротические признаки, n = 20). Контрольную группу составили условно здоровые женщины без патологии вульвы на данный момент и в анамнезе (n = 30), с возрастным диапазоном от 20 до 50 лет. Наряду с оценкой цитокинов методом иммуноферментного анализа в исследовании использовались результаты клинического обследования (сбор анамнеза, осмотр, пальпация, вульвоскопия) и комплексной морфогистохимической оценки тканей вульвы.

При атрофическом варианте наблюдалось увеличение содержания в плазме IL-23 со снижением TNF α , при склероатрофическом – увеличение IL-20, IL-23 и IFN γ , при склеротическом варианте склеротического лишена с выраженными склеротическими признаками – максимальное содержание IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и минимальный уровень IL-10 по сравнению с другими группами. Результатом иммунотерапии с использованием Дерината явилось значимое уменьшение клинических проявлений склеротического лишена (зуда вульвы и диспареунии) и нормализация цитокиновых показате-

Адрес для переписки:

*Колесникова Екатерина Викторовна
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
350065, Россия, г. Краснодар, ул. Снесарева, 8, кв. 280.
Тел.: 8 (964) 914-09-42.
E-mail: jokagyno@rambler.ru*

Address for correspondence:

*Kolesnikova Ekaterina V.
Kuban State Medical University
350065, Russian Federation, Krasnodar, Snesev str., 8,
apt 280.
Phone: 7 (964) 914-09-42.
E-mail: jokagyno@rambler.ru*

Образец цитирования:

*Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, Г.А. Пенжоян «Роль
цитокинов в патогенезе, диагностике и оценке
эффективности иммунотерапии различных вариантов
течения склеротического лишена у женщин» //
Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 1. С. 63-72.
doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2085*

© Колесникова Е.В. и соавт., 2021

For citation:

*E.V. Kolesnikova, A.V. Zharov, G.A. Penzhoyan “Role of
cytokines in pathogenesis, diagnosis and efficiency evaluation
of immunotherapy in various variants of sclerotic lichen in
women”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 63-72.
doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2085*

DOI: 10.15789/1563-0625-ROC-2085

лей. Исследованиями продемонстрирована возможность использования плазменной концентрации IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ в качестве биомаркеров вариантов течения склеротического лишена и лабораторных критериев эффективности проводимой иммунотерапии.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания вульвы, склеротический лишень, цитокины, иммунотерапия, препараты нуклеиновых кислот, клинико-иммунологическая эффективность, оптимизация диагностики, оптимизация лечения

ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND EFFICIENCY EVALUATION OF IMMUNOTHERAPY IN VARIOUS VARIANTS OF SCLEROTIC LICHEN IN WOMEN

Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan G.A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Our aim was to evaluate diagnostic and pathogenetic significance of plasma cytokines (IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ) in the patients with various clinical and histological variants of sclerotic lichen and to assess opportunity for their use as effectiveness criteria of immunotherapy for this disease using a drug based on eukaryotic deoxyribonucleic acid (Derinat). The prospective cohort study included assessment of the clinical manifestations (itching and dyspareunia) and measurement of blood cytokine contents (IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ) in women (n = 114) with various clinical variants of sclerotic lichen (atrophic, sclerotic and sclerotic-atrophic) before and after immunotherapy with a nucleic acid-based drug (Derinat). Derinat was chosen due to the fact of being an agonist of Toll-like receptors, and a number of immunoregulatory effects, including the ability to modulate cytokine production and to exert a positive influence upon regeneration processes. In addition, based on visual inspection, vulvoscopy and morphohistochemical examination results (evaluation criteria: skin thickness, number of collagen fibers, severity of fibrosis and sclerosis, etc.), the corresponding subgroups were classified within the II group, i.e., 2.1 (minimal sclerotic signs, n = 14), and 2.2 (pronounced sclerotic signs, n = 20). The control group consisted of conditionally healthy women, without history or presence of vulvar pathology (n = 30), with an age ranging from 20 to 50 years. Along with cytokine assessment by enzyme immunoassay, the study used the data of clinical examination (anamnesis collection, examination, palpation, vulvoscopy), as well as complex morphohistochemical evaluation of vulvar tissues. In atrophic variant, we have observed an increase in plasma IL-23 content, along with decreased TNF α ; in lichen sclerosis, a maximal increase in IL-20, IL-23, and IFN γ was revealed; in sclerotic form of sclerotic lichen variant with severe sclerotic features, maximally enhanced IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ , along with minimal levels of IL-10 was registered, as compared with other groups. Immunotherapy using Derinate resulted into significant reduction in the clinical manifestations in sclerotic lichen, i.e., itching of the vulva and dyspareunia, as well as normalization of cytokine indexes. Our studies have demonstrated an opportunity of using plasma concentrations of IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ as biomarkers of sclerotic lichen variants, and as laboratory criteria for efficiency of immunotherapy.

Keywords: benign vulvar diseases, sclerotic lichen, cytokines, immunotherapy, preparations of nucleic acids, clinical and immunological efficiency, optimization of diagnosis, optimization of treatment

Введение

Несмотря на то, что склеротический лишень (СЛ), относящийся к доброкачественным заболеваниям вульвы, Информационным центром по генетическим и редким заболеваниям (GARD) Национального института здравоохранения (НИИ) и Национальной организацией по редким заболеваниям (NORD) (Lichen Sclerosus. NORD

(National Organization for Rare Disorders, 2019) признан редким заболеванием, следует учитывать недооцененность данной патологии и продолжающееся увеличение заболеваемости СЛ со значительным его «омоложением» [20]. Морфологами не принята единая классификация, не определена конкретная концепция этиологии и патогенеза дистрофических заболеваний вульвы, а среди

клиницистов нет единого подхода к лечению [9, 10, 18]. Согласно современным представлениям, СЛ является хроническим заболеванием с периодическими обострениями, сопровождающимися нестерпимым зудом, диспареунией, болезненными ощущениями различной степени выраженности и частыми тяжелыми нервно-психическими расстройствами, значительно снижающими качество жизни женщины. При этом в тканях вульвы и близлежащих областях может развиваться атрофия, склероз, рубцевание тканей с их функциональными нарушениями и, в некоторых случаях, со злокачественным перерождением [8].

Причины и патогенез СЛ до конца не выяснены, и на сегодняшний день предложено несколько патогенетических гипотез, предусматривающих аутоиммунное происхождение заболевания, возможную роль инфекционных, эндокринных, нейрогенных и других этиологических факторов [19, 24], среди которых не всегда представляется возможным четко выделить основной фактор возникновения СЛ. Современные весьма немногочисленные исследования системы иммунитета у пациенток с фоновыми заболеваниями вульвы в основном связаны с изучением активности иммунокомпетентных клеток и свидетельствуют о выраженной иммуносупрессии на момент обострения СЛ, проявляющейся снижением в крови абсолютного и относительного содержания CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD21⁺ лимфоцитов, нарушением экспрессии мембранных рецепторов, плазменным дефицитом IgM и функциональной недостаточностью врожденного иммунитета [15]. Между тем в ряду этиологических факторов весьма вероятными могут быть изменения в системе цитокинов, играющих важную роль в регуляции физиологических процессов и участвующих в патогенезе многих заболеваний. В первую очередь цитокины регулируют развитие местных (локальных) защитных воспалительных реакций, но при их несостоятельности, воспаление прогрессирует с нарастанием продукции цитокинов, попадающих в кровотоки и реализующих свои эффекты с последующими на системном уровне [13], что позволяет по содержанию цитокинов крови косвенно судить о локальных патологических процессах [17].

Принимая во внимание тот факт, что СЛ рассматривается как хронический аутоиммунный дерматоз, протекающий с очаговой атрофией кожи и поражением тканей аногенитальной области [7], интерес представляют данные о патогенетической роли цитокинов в аутоиммунном воспалении и, в частности, о ключевой роли интерлейкина IL-23 [1] и IL-20, участвующего в репарации эпителия при воспалительных процессах [2], о супрессивных изменениях провос-

палительного TNF α , ассоциированных с некоторыми аутоиммунными заболеваниями [21], о роли IFN γ как фактора, способствующего развитию аутоиммунного процесса [22].

Проведенными нами ранее исследованиями [3] продемонстрирована целесообразность оценки содержания IL-20 и IL-23 в плазме крови у женщин с различными клинико-морфологическими вариантами течения СЛ, позволяющая уточнить патогенез СЛ, определять варианты его течения и оценивать выраженность атрофических и склеротических изменений в тканях вульвы, что обуславливает возможные перспективы их использования в качестве критериев эффективности иммунотерапии данного заболевания.

При выборе препарата для иммуноориентированной терапии пациенток с различными клинико-гистологическими вариантами течения СЛ следует учитывать не только его иммумотропные эффекты, но и способность позитивно влиять на репаративные процессы в барьерных тканях, и в этой связи нас заинтересовал препарат Деринат (дезоксирибонуклеат натрия, отечественный препарат ДНК эукариот), являющийся агонистом Toll-подобных рецепторов 9 (TLR9) [11] и обладающий иммунорегуляторным действием [12], сочетающимся со способностью повышать эффективность процессов репарации [16, 23].

Цель исследования – оценить диагностическую и патогенетическую значимость цитокинов (IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ) плазмы пациенток с различными клинико-гистологическими вариантами течения СЛ и возможности их использования в качестве критериев эффективности иммунотерапии данного заболевания с помощью препарата на основе ДНК эукариот.

Материалы и методы

Дизайн клинического проспективного когортного исследования предусматривал оценку содержания в плазме крови IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ , а также клинических проявлений заболевания у женщин с различными вариантами течения склеротического лишена (n = 114): атрофическим (1-я группа) – 58 пациенток; склеротическим (2-я группа) – 34 пациентки и склероатрофическим (3-я группа) – 22 пациентки до и после иммунотерапии препаратом нуклеиновых кислот (Деринат).

Выделение данных вариантов течения склеротического лишена у женщин было нами предложено на основании клинической картины и вульвоскопии (преобладание атрофии или склероза вульвы), а также подтверждено результатами морфогистохимического исследования [3]. При этом у пациенток 1-й группы патологический процесс протекает на фоне выраженных

атрофических изменений тканей наружных половых органов, включая дерму и подкожную жировую клетчатку; у пациенток 2-й группы дерма и подкожная жировая клетчатка имеют признаки атрофии, со склонностью к утолщению дермы и склерозу; у пациенток 3-й группы выявлено отсутствие признаков атрофии дермы и подкожной жировой клетчатки на фоне склеротических изменений тканей, со склонностью к утолщению дермы и фиброзу. Кроме того, на основе данных визуального осмотра, вульвоскопии и результатов морфогистохимического исследования (критерии оценки: толщина кожи, количество коллагеновых волокон, выраженность фиброза и склероза и т.п.) во 2-й клинической группе были выделены соответствующие подгруппы – 2.1 (минимальные склеротические признаки, n = 14) и 2.2 (выраженные склеротические признаки, n = 20). В контрольную группу (n = 30) вошли условно здоровые женщины без патологии вульвы в возрасте от 20 до 50 лет. Данная классификация с разделением СЛ на клинические подгруппы предложена нами в связи с тем, что на сегодняшний день отсутствует единая классификационная терминология СЛ, основанная на объективных морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических критериях. В классификацию патологии вульвы, представленную в 1993 году Международным обществом по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP), основанную только на патоморфологических изменениях тканей наружных женских половых органов, включены склеротический лишай (или лишай) и плоскоклеточная гиперплазия (устаревшая трактовка – «лейкоплакия») вульвы и другие дерматозы [26, 28]. Однако и она не полностью отражает те клинические и морфологические варианты течения доброкачественных заболеваний вульвы, с которыми сталкивается практикующий врач в своей работе. Так, клинический диагноз «плоскоклеточная гиперплазия» в нашей стране практически не выставляется. В то же время к диагнозу «склеротический лишай» относят значительно отличающиеся как клинически, так и морфологически, варианты течения данной патологии, что, в свою очередь, не предполагает дифференцированного подхода к лечению пациенток со СЛ. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1995) склеротический лишай кодируется под названием «лишай склеротический и атрофический» (L90.0), и отнесен в рубрику «Атрофические поражения кожи». В России же СЛ рассматривается дерматологами как клиническая форма локализованной склеродермии (шифр по МКБ10 – L94.0), а гинеколо-

гами – как невоспалительное доброкачественное заболевание вульвы [4, 6]. В любом случае предлагается только единый термин, без учета патогенетических, клинических, морфологических и иммунологических различий в течении данной патологии.

Критериями включения пациенток в исследование были: возраст 20-60 лет, наличие СЛ вульвы, отсутствие лечения иммуноотропными препаратами в анамнезе в течение последнего года, а критериями исключения – вирусные инфекции (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса), инфекции, передаваемые половым путем, наличие острого воспалительного процесса (в том числе вульвита и вагинита), наличие онкологического процесса, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний, беременность, нежелание пациентки участвовать в исследовании. Все клинические исследования проводились после получения информированного согласия пациенток.

Комплексную морфогистохимическую оценку тканей вульвы (после ножевой биопсии) проводили с использованием окраски гематоксилином и эозином (для обзорной оценки строения плоского эпителия, собственной соединительной ткани, подслизистой ткани, сосудов и волокнистых структур (коллагеновых, эластических)), окраски по Хочкиссу (ШИК-реакция) для выявления гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, по Маллори (для выявления коллагеновых волокон и особенностей строения сосудов мелкого и среднего калибра, нервных окончаний), орсеином (на эластические волокна), окраски пикрофуксином по Ван-Гизону (виды коллагеновых волокон – толстые и тонкие). Исследование содержания IL-20, IL-23, а также основных про- и противовоспалительных цитокинов (TNF α , IFN γ и IL-10), позволяющих оценить наличие воспалительного процесса и степень его выраженности, в периферической крови пациенток проводилось иммуноферментным методом с помощью фотометра Multiscan FC (Финляндия) и тест-систем производства R&D Systems (США), Bender Medsystems (Австрия) – до иммунотерапии Деринатом и через 1 мес. после таковой. Дезоксирибонуклеат натрия (Деринат), применяемый по схеме: 1 амп. (15 мг/мл) внутримышечно 1 раз в сутки, с интервалом в 48 часов, на курс 10 инъекций, сочетали с местными (на область вульвы, перед сном) аппликациями растительного (льняного) масла.

Клиническая оценка до и через 1 месяц после окончания лечения основывалась на данных опроса (наличие жалоб на зуд вульвы, диспареунию), визуального осмотра и вульвоскопии для оценки распространенности патологического

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЕРИНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ СЛ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. IMMUNOTROPIC EFFECTS OF DERINATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VARIOUS VARIANTS OF SCLEROTIC LICHEN, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicator	Контроль Control n = 30	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group		3-я группа 3 rd group
			подгруппа 2.1 subgroup 2.1	подгруппа 2.2 subgroup 2.2	
IL-20, пкг/мл IL-20, pkg/ml	До лечения / Before treatment				
	7,66 (1,71-20,60)	4,91 (3,54-8,11)	12,46 (10,86-12,91)	29,83 (26,68-55,43) p < 0,0001*	17,72 (14,97-24,17) p < 0,015*
	После лечения / After treatment				
	7,66 (1,71-20,60)	7,05 (5,95-7,98)	8,02 (5,43-10,65) p < 0,012	10,53 (6,47-13,22) p < 0,0001	8,75 (7,71-12,43) p < 0,0001**
IL-23, пкг/мл IL-23, pkg/ml	До лечения / Before treatment				
	16,6 (12,98-20,71)	19,01 (18,0-38,5) p < 0,012*	16,35 (15,00-19,30)	34,70 (27,0-58,4) p < 0,001*	22,00 (17,6-26,9) p < 0,018*
	После лечения / After treatment				
	16,6 (12,98-20,71)	16,31 (12,03-21,51) p < 0,012**	16,74 (12,00-19,70)	20,30 (15,0-31,2) p < 0,012	18,55 (14,71-23,80) p < 0,012**
TNFα, пкг/мл TNFα, pkg/ml	До лечения / Before treatment				
	1,830 (1,61-1,95)	0,66 (0,583-0,940) p < 0,03*	2,65* (2,22-3,15) p < 0,03	5,11 (4,95-6,15) p < 0,009*	1,67 (1,51-2,01)
	После лечения / After treatment				
	1,830 (1,61-1,95)	1,85 (1,613-1,940)	1,795 (1,478-2,060)	2,0 (1,85-3,06) p < 0,002**	1,85 (1,485-2,045)
IFNγ, пкг/мл IFNγ, pkg/ml	До лечения / Before treatment				
	18,17 (17,71-19,00)	8,83 (8,258-9,300) p < 0,03*	19,34 (18,62-19,91)	30,11* (29,85-31,75) p < 0,01	19,64 (19,23-20,96) p < 0,03*
	После лечения / After treatment				
	18,17 (17,71-19,00)	18,09 (14,87-19,74) p < 0,03**	19,08 (17,66-19,24)	17,95 (17,06-19,10) p < 0,002**	19,04 (17,40-21,08)
IL-10, пкг/мл IL-10, pkg/ml	До лечения / Before treatment				
	3,41 (3,03-3,65)	3,4 (3,1-3,4)	2,875 (2,28-2,99)	1,40 (1,22-1,60) p < 0,01	3,6 (1,95-4,72)
	После лечения / After treatment				
	3,41 (3,03-3,65)	3,6 (3,35-3,72)	3,63 (3,23-3,77)	3,95 (3,55-4,87) p < 0,002	3,15 (1,630-4,045)

Примечание. * – статистическая значимость различий по сравнению с контролем; ** – по сравнению с исходным уровнем.

Note. *, statistical significance of differences compared to controls; **, compared to baseline.

процесса, выраженности атрофии кожи и слизистых, наличия или отсутствие гипоплазии половых губ, выраженности склеротических изменений вульвы и др.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением статистической программы GraphPad Prism 6.0 с оценкой непараметрического U-критерия Манна–Уитни без оценки нормальности распределения. Статистически значимым считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследование содержания IL-20 в плазме крови пациенток с различными вариантами течения СЛ продемонстрировало значимое возрастание его концентрации в подгруппе 2.2, отличающейся выраженными склеротическими изменениями тканей вульвы ($p < 0,0001$), а также в 3-й группе пациенток со склероатрофическим вариантом течения СЛ ($p < 0,0001$), тогда как у пациенток с минимальными проявлениями склеротического процесса (подгруппа 2.1) наблюдалась лишь тенденция к увеличению содержания IL-20, а при атрофическом варианте СЛ – тенденция к его снижению (табл. 1).

Содержание IL-23 возрастало в плазме крови пациенток всех клинических групп, за исключением подгруппы 2.1 с минимальными склеротическими признаками СЛ, однако наиболее

выраженное (в 2,7 раза) увеличение содержания данного цитокина было отмечено при выраженном СЛ ($p < 0,0001$) у пациенток подгруппы 2.2 (табл. 1).

При анализе уровня содержания провоспалительных цитокинов TNF α и IFN γ отмечен общий характер изменений в виде их значимого возрастания, наиболее выраженного в подгруппе 2.2, а также в виде снижения при атрофическом варианте заболевания. По-видимому, разнонаправленный характер изменения содержания данных провоспалительных цитокинов является причиной отсутствия достоверных изменений данных показателей в 3-й группе, сочетающей склеротические признаки и атрофические изменения СЛ, за исключением некоторого увеличения содержания IFN γ ($p < 0,03$). Концентрация противовоспалительного IL-10 соответствовало возрастной норме при атрофическом, склеротическом (минимальной выраженности) и при склероатрофическом варианте течения СЛ, тогда как при выраженных склеротических признаках СЛ (подгруппа 2.2) наблюдалось его отчетливое снижение в 2,4 раза ($p < 0,01$; см. табл. 1).

Таким образом, сравнительный межгрупповой анализ цитокинов позволил определить цитокиновые биомаркеры различных вариантов течения СЛ. В частности, для атрофического варианта СЛ характерным является сочетание увеличения

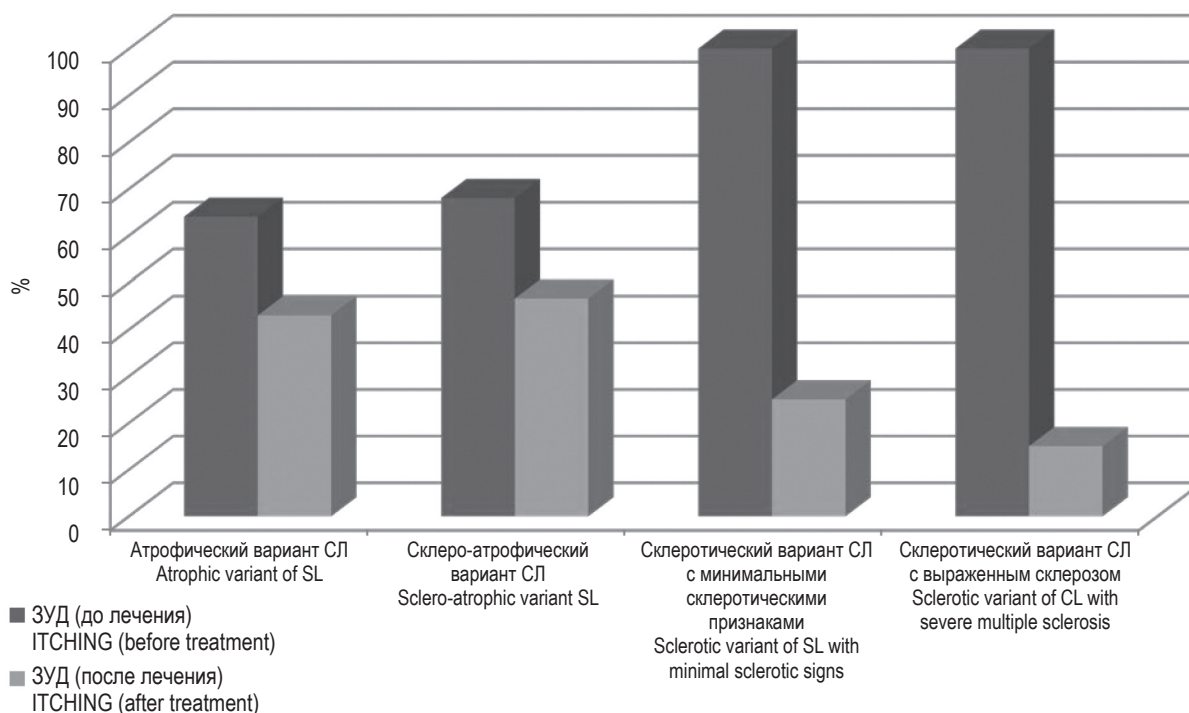


Рисунок 1. Клинические проявления (зуд вульвы) СЛ при различных вариантах его течения СЛ до и после лечения (%)

Figure 1. Clinical manifestations (itching of the vulva) of CL at different options for the course of CL before and after treatment (%)

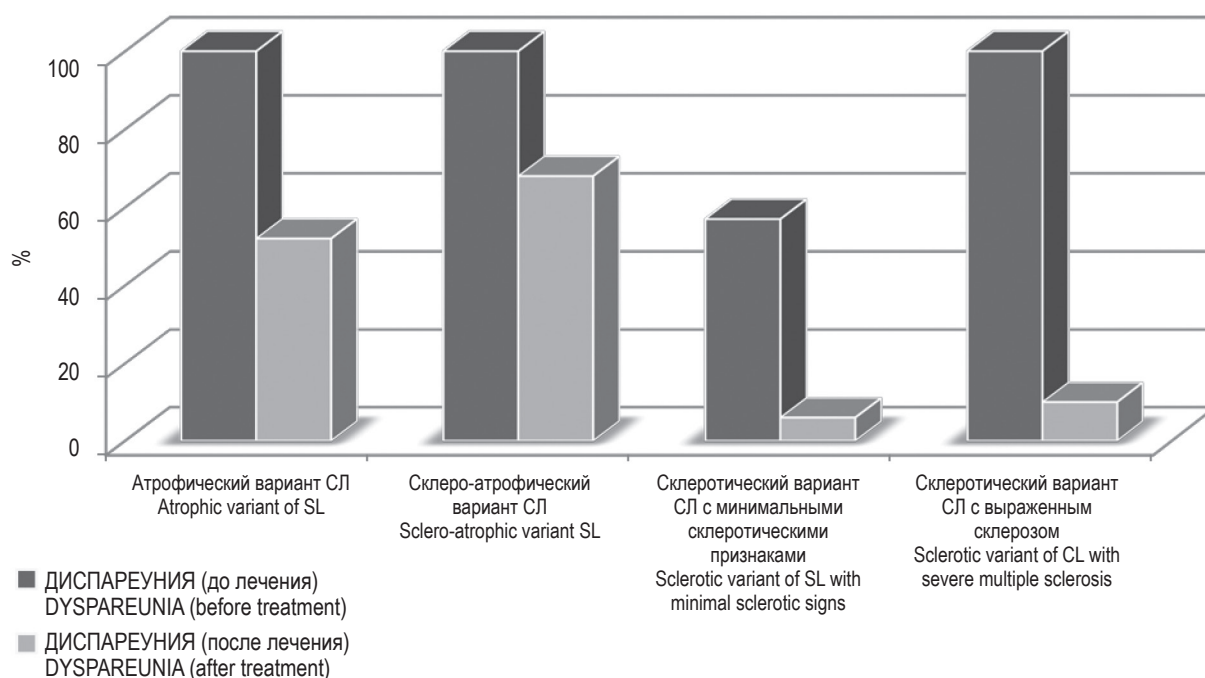


Рисунок 2. Клинические проявления (диспареуния) СЛ при различных вариантах его течения СЛ до и после лечения (%)

Figure 2. Clinical manifestations (dyspareunia) of CL at different options for the course of CL before and after treatment (%)

IL-23 со снижением $TNF\alpha$, для склероатрофического — увеличение IL-20, IL-23 и $IFN\gamma$, тогда как при склеротическом варианте СЛ с выраженными склеротическими признаками отмечено максимальное возрастание IL-20, IL-23, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ и минимальное снижение IL-10. Полученные данные обосновали целесообразность их использования не только в дифференциальной диагностике СЛ, но и в качестве критериев эффективности лечения, в частности при использовании препарата нуклеиновых кислот.

Через 1 месяц после проведенного курса лечения у значительной части пациенток было отмечено отсутствие клинических проявлений (зуд вульвы и диспареуния) СЛ. При этом наибольшее количество женщин с полным отсутствием жалоб на зуд отмечено в клинической подгруппе 2.2 (с выраженными проявлениями склероза тканей) (рис. 1), в то время как наибольшая клиническая эффективность в отношении диспареунии отмечалась у женщин с атрофическим вариантом течения СЛ (рис. 2).

Важно отметить, что частота данных субъективных симптомов у пациенток до лечения была также максимальной именно в этих группах (зуд — у 100% пациенток из подгруппы 2.2; диспареуния — у 100% пациенток 1-й группы).

Наряду с этим после проведения иммунотерапии были выявлены достоверные иммуномодулирующие эффекты с вхождением большинства показателей в пределы возрастной нормы, что не позволило обнаружить межгрупповых различий и подтверждает целесообразность использования показателей цитокинов в качестве критериев эффективности проводимой терапии.

Обсуждение

Несмотря на множество различных подходов, проблема диагностики и терапии склеротического лишена у женщин, на сегодняшний день остается нерешенной [18]. Кроме того, на протяжении длительного времени имели место существенные проблемы, связанные с терминологией и классификацией форм склеротического лишена [5], необходимой для дифференцированного подхода к диагностике и выбору эффективных и адекватных методов терапии. В связи с этим предложенная нами ранее классификация СЛ с учетом различных клинико-морфологических вариантов его течения и содержания патогенетически значимых IL-20, IL-23 [3], была дополнена полученными в исследовании данными о плазменном содержании $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ и IL-10 у пациенток при атрофическом, склеротическом и склероатрофическом варианте течения СЛ.

Полученные в настоящем исследовании результаты сравнительной оценки диагностической значимости провоспалительных TNF α , IFN γ , противовоспалительного IL-10, а также IL-20 и IL-23 позволили определить цитокиновые биомаркеры различных вариантов течения СЛ в виде возрастания уровня содержания IL-23 и снижения TNF α (при атрофическом варианте СЛ); в виде увеличения IL-20, IL-23 и IFN γ (при склероатрофическом варианте СЛ); в виде максимального возрастания содержания IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и минимального снижения IL-10 (при склеротическом варианте СЛ с выраженными склеротическими признаками).

При анализе возможных причин наблюдаемых изменений изучаемого цитокинового профиля следует учитывать известные данные о способности IL-20 усиливать продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и MCP) и участвовать в репарации эпителия при воспалительных процессах [27], а при сверхэкспрессии приводит к подавлению ангиогенеза, гиперпролиферации кератиноцитов, нарушению эпидермальной дифференцировки, что обуславливает его важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний (псориаза) [13]. Наряду с этим известно, что IL-23, принадлежащий к семейству IL-12, повышает секрецию IL-17 и IL-22, что позволяет ему участвовать в аутоиммунном воспалении [29]. Известно также, что супрессивные изменения TNF α ассоциированы с некоторыми аутоиммунными заболеваниями [21], IFN γ может способствовать их развитию [22], а противовоспалительный IL-10, как антагонист ряда провоспалительных цитокинов (IFN γ , TNF α и IL-6), способен ингибировать экспрессию дендритными клетками молекул главного комплекса гистосовместимости класса II и костимуляционных молекул с последующим ограничением активности Th2 [13].

Важно отметить целесообразность использования указанных цитокинов в качестве объективных иммунологических критериев эффективности предлагаемой иммунотерапии с использованием препарата Деринат, направленной

на оптимизацию терапии дистрофических заболеваний вульвы, поскольку существующие традиционные методы их лечения (топические стероиды, физиотерапевтические методы, топические ингибиторы кальциневрина и др.) в основном имеют симптоматический характер [18], а терапия кортикостероидными препаратами лишь в отдельных случаях позволяет добиться быстрого, но при этом весьма краткосрочного эффекта [25].

В этой связи установленная в исследовании клиническая и иммунологическая эффективность иммуноотропного препарата Деринат при терапии пациенток с различными вариантами течения СЛ позволяет рекомендовать применение его при данной патологии как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения.

Выводы

1. Для атрофического варианта СЛ характерным является сочетание увеличения содержания IL-23 со снижением концентрации TNF α , для склероатрофического – увеличение содержания в плазме IL-20, IL-23 и IFN γ , а при склеротическом варианте СЛ с выраженными склеротическими признаками отмечено максимальное возрастание уровня IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и минимальное снижение концентрации IL-10.

2. После иммунотерапии с использованием препарата на основе ДНК эукариот наблюдается отсутствие клинических проявлений (зуд вульвы и диспареуния) СЛ у значительной части исследуемых женщин: наибольший процент женщин с отсутствием жалоб на зуд вульвы отмечен в группе с выраженными проявлениями склероза тканей, в то время как наибольшая клиническая эффективность в отношении диспареунии наблюдалась у женщин с атрофическим вариантом течения СЛ.

3. Исследованиями продемонстрирована возможность использования оценки IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и IL-10 в качестве биомаркеров вариантов течения СЛ и критериев эффективности проводимой терапии.

Список литературы / References

1. Батыршина С.В., Галиханова Э.Э. О совершенствовании диагностики вульвовагинального кандидоза у больных дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища // Вестник последипломного медицинского образования, 2014. № 4. С. 24-28. [Batyreshina S.V., Galikanova E.E. On improving the diagnosis of vulvovaginal candidiasis in patients with dystrophic diseases of the vulva and vagina. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Journal of Postgraduate Medical Education*, 2014, no. 4, pp. 24-28. (In Russ.)]
2. Галлямова Ю.А. Очаговая склеродермия // Лечащий врач, 2008. № 5. С. 46-48. [Gallyamova Yu.A. Focal scleroderma. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2008, no. 5, pp. 46-48. (In Russ.)]
3. Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Жаров А.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение, 2019. Т. 7, № 2.

С. 38-41. [Kolesnikova E. V., Penzhoyan G. A., Zharov A.V. Clinical-morphological and immunological aspects of background vulva diseases. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News Opinions, Training*, 2019, Vol. 7, no. 2, pp. 38-41. (In Russ.)]

4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А. Локализованная склеродермия: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: Деловой экспресс, 2015. С. 260-274. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Volnukhin V.A. Localized scleroderma: federal clinical guidelines. *Dermatovenerology*. Moscow: Business Express, 2015, pp. 260-274.

5. Кузьменко-Москвина Ю.А., Бич Т.А. Склероатрофический лишень: актуальные вопросы терминологии и клинико-морфологической верификации // Дерматовенерология. Косметология, 2017. № 3. С. 334-337. [Kuzmenko-Moskvina Yu.A., Beach T.A. Lichen lichen sclerosis: current issues of terminology and morphological verification. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya = Dermatovenerology. Cosmetology*, 2017, no. 3, pp. 334-337. (In Russ.)]

6. Макаров И.О., Чулкова Е.А., Шешукова Н.А., Макарова И.И. Неопухольевые заболевания вульвы // Акушерство, гинекология и репродукция, 2012. Т. 6, № 2. С. 14-17. [Makarov I.O., Chulkova E.A., Sheshukova N.A., Makarova I.I. Non-neoplastic diseases of the vulva. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2012, Vol. 6, no. 2, pp. 14-17. (In Russ.)]

7. Молочков В.А., Снарская Е.С., Ромашкина А.С. Очаговая склеродермия, ассоциированная с другими аутоиммунными заболеваниями и спектром различных аутоантител // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2011. № 4. С. 33-36. [Molochkov V.A., Snarskaya E.S., Romashkina A.S. Focal scleroderma associated with other autoimmune diseases and the spectrum of various autoantibodies. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2011, no. 4, pp. 33-36. (In Russ.)]

8. Панкратов В.Г., Раковская Е.И., Хартоник А.А., Рабчинская О.М., Гумбар С.А., Потапюк В.А. Склероатрофический лишень: клиника, диагностика, лечение // Медицинский журнал, 2014. № 3. С. 36-41. [Pankratov V.G., Rakovskaya E.I., Khartonik A.A., Rabchinskaya O.M., Gumbar S.A., Potapyuk V.A. Lichen lichen sclerosis: clinical features, diagnosis, treatment. *Meditinskiy zhurnal = Medical Journal*, 2014, no. 3, pp. 36-41. (In Russ.)]

9. Порсохонова Д.Ф., Меджитова А.М. Основные направления в терапии дистрофических заболеваний вульвы // Клиническая дерматология и венерология, 2015. Т. 14, № 5. С. 11-16. [Porsokhonova D.F., Medzhitov A.M. Main directions in the treatment of degenerative diseases of the vulva. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*, 2015, Vol. 14, no. 5, pp. 11-16. (In Russ.)]

10. Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Новое в диагностике и лечении заболеваний вульвы // Сибирский медицинский журнал, 2011. № 6. С. 277-279. [Reutskaya M.A., Kulinich S.I. New in the diagnosis and treatment of vulva diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2011, no. 6, pp. 277-279. (In Russ.)]

11. Русинова Т.В., Чудилова Г.А., Колесникова Н.В. Сравнительная оценка иммуотропных эффектов *in vitro* дерината и синтетического агониста TLR9 на рецепторную функцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в норме и при инфекционном процессе // Кубанский научный медицинский вестник, 2016. Т. 5, № 160. С. 94-97. [Rusinova T.V., Chudilova G.A., Kolesnikova N.V. Comparative assessment of *in vitro* immunotropic effects of derinate and synthetic TLR9 agonist on the receptor function of neutrophil granulocytes and monocytes in normal and infectious processes. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2016, Vol. 5, no. 160, pp. 94-97. (In Russ.)]

12. Серебряная Н.Б. Нуклеотиды как регуляторы иммунного ответа // Иммунология, 2010. № 5. С. 273-281. [Serebryanaya N.B. Nucleotides as regulators of the immune response. *Immunologiya = Immunology*, 2010, no. 5, pp. 273-281. (In Russ.)]

13. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал, 2013. Т. 1, № 3. С. 18-41. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious human diseases. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*, 2013, Vol. 1, no. 3, pp. 18-41. (In Russ.)]

14. Снарская Е.С., Семенчук Ю.А. Склероатрофический лишень аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения // РМЖ «Медицинское обозрение», 2019. № 12. С. 9-13. [Snarskaya E.S., Semenchuk Yu.A. Lichen lichen sclerosis anogenital localization: morphological, differential-diagnostic features and comprehensive method of treatment of breast cancer. *RMZh "Meditsinskoe obozrenie" = Russian Medical Journal "Medical Review"*, 2019, no. 12, pp. 9-13. (In Russ.)]

15. Стамболиева А.В., Манухин И.Б., Богатырев В.Н. Оценка клинической эффективности лазерной терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы // Российский онкологический журнал, 2014. Т. 19, № 1. С. 32-36. [Stambolieva A.V., Manukhin I.B., Bogatyrev V.N. Evaluation of the clinical effectiveness of laser therapy for chronic dystrophic diseases of the vulva. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology*, 2014, Vol. 19, no. 1, pp. 32-36. (In Russ.)]

16. Степанова Э.Ф., Акопова В.В. Перспективы использования Дерината в медицинской и фармацевтической практике // Современные наукоемкие технологии, 2008. № 8. С. 108. [Stepanova E.F., Akopova V.V. The prospects of Derinat use in medical and pharmaceutical practice. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern High-Tech Technologies*, 2008, no. 8, p. 108. (In Russ.)]

17. Федоренко Т.В., Колесникова Н.В., Пашкова И.А. Ранние цитокиновые предикторы острого отторжения трансплантата почки // Российский иммунологический журнал, 2019, Т. 13 (22), № 2. С. 590-592. [Fedorenko T.V., Kolesnikova N.V., Pashkova I.A. Early cytokine predictors of acute kidney transplant rejection. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13 (22), no. 2, pp. 590-592. (In Russ.)]
18. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // Biomedical Photonics, 2016. Т. 5, № 2. С. 26-37. [Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice. *Biomedical Photonic*, 2016, Vol. 5, no. 2, pp. 26-37. (In Russ.)]
19. Чупрова Т.В., Анциферова Л.Н., Санникова Т.Г., Емельянчик Е.Ю., Кириллова Е.П., Красовская Н.В., Аникина Е.А. Особенности течения склероатрофического лишена вульвы у детей // Лечащий врач, 2012. № 1. С. 13-15. [Chuprova T.V., Antsiferova L.N., Sannikova T.G., Emelyanchik E.Yu., Kirillova E.P., Krasovskaya N.V., Anikina E.A. Features of the course of scleroatrophic vulvar lichen in children. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2012, no. 1, pp. 13-15. (In Russ.)]
20. Bleeker M.C., Visser P.J., Overbeek L.I., van Beurden M., Berkhof J. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2016, Vol. 25, no. 8, pp. 1224-1230.
21. Christodoulou C., Choy E.H. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Med.*, 2006, Vol. 6, pp. 13-19.
22. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
23. Ghoneum M., Gollapudi S. Neoplasma. Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 *in vitro*. *Neoplasma*, 2011, Vol. 58, no. 2, pp. 118-123.
24. Hoang M.P., Reuter J., Papalas J.A., Edwards L., Selim M.A. Vulvar inflammatory dermatoses: an update and review. *Am. J. Dermatopathol.*, 2014, Vol. 36, no. 9, pp. 689-704.
25. Mashayekhi S., Flohr C., Lewis F.M. The treatment of vulvar lichen sclerosus in prepubertal girls: a critically appraised topic. *Br. J. Dermatol.*, 2017, Vol. 176, no. 2, pp. 307-316.
26. McKay M., Frankman O., Horowitz B.J., Lecart C., Micheletti L., Ridley C.M., Turner M.L., Woodruff J.D. Vulvar vestibulitis and vestibular papillomatosis. Report of the ISSVD committee on vulvodynia. *J. Reprod. Med.*, 1991, Vol. 36, no. 6, pp. 413-415.
27. Rutz S., Wang X., Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines--from host defence to tissue homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 14, pp. 783-795.
28. Vieira-Baptista P., Lima-Silva J., Pérez-López F.R., Preti M., Bornstein J. Vulvodynia: a disease commonly hidden in plain sight. *Case Rep. Womens Health*, 2018, Vol. 20, e00079. doi: 10.1016/j.crwh.2018.e00079.
29. Yoon J., Leyva-Castillo M.G., Wang G., Galand C., Oyoshi M.K., Kumar L., Hoff S., He R., Chervonsky A., Oppenheim G., Kuchroo V.K., van den Brink M.R., Malefyt Rde W., Tessier P.A., Fuhlbrigge R., Rosenstiel P., Terhorst C., Murphy G., Geha R.S. IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22 responses to skin immunization. *J. Exp. Med.*, 2016, Vol. 213, no. 10, pp. 2147-2166.

Авторы:

Колесникова Е.В. — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Жаров А.В. — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Пензюян Г.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Authors:

Kolesnikova E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPC and PPP, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Zharov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPC and PPP, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Penzhoyan G.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPC and PPP, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 25.06.2020

Отправлена на доработку 28.11.2020

Принята к печати 24.12.2020

Received 25.06.2020

Revision received 28.11.2020

Accepted 24.12.2020

ЛИГАНДЫ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CXCR3 ПРИ САРКОИДОЗЕ

Лазарева Н.М.¹, Баранова О.П.¹, Кудрявцев И.В.^{1,2}, Арсентьева Н.А.³,
Любимова Н.Е.³, Сесь Т.П.¹, Илькович М.М.¹, Тотолян Арег А.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Саркоидоз – это полисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, относящееся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов, гетерогенное по клиническим проявлениям и исходам. Клетки иммунной системы, в частности Т-хелперы (Th), по хемокиновым градиентам привлекаются в легочную ткань и/или другие органы и играют важную роль в формировании гранулем. Из периферической крови в ткани Th мигрируют благодаря наличию на их поверхности хемокинового рецептора CXCR3, взаимодействующего с такими лигандами, как CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC. Целью исследования явилось определение уровней хемокинов CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC в периферической крови больных саркоидозом в зависимости от особенностей клинического течения заболевания до назначения иммуносупрессивной терапии. Были исследованы образцы плазмы крови больных саркоидозом (n = 52). У 37% (19/52) отмечалось острое, а у 63% (33/52) – хроническое течение заболевания. Контролем служили образцы периферической крови, полученные от 22 практически здоровых добровольцев. Концентрации хемокинов (пг/мл) определялись методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex), тест-системы Milliplex MAP (Millipore, США). У обследованных больных обнаружено достоверно повышенное содержание хемокинов относительно здоровых лиц: CXCL9 – 4013,00 пг/мл против 1142,00 пг/мл, p < 0,001; CXCL10 – 565,90 пг/мл против 196,60 пг/мл, p < 0,001; CXCL11 – 230,20 пг/мл против 121,10 пг/мл, p = 0,018. Концентрации CXCL9 и CXCL10 достоверно повышены как в образцах крови больных острым, так и хроническим саркоидозом относительно условно здоровых добровольцев, при p < 0,001. Уровень хемокина CXCL11 был достоверно повышен только у больных с хроническим саркоидозом, по сравнению с группой здоровых: 251,50 пг/мл и 121,10 пг/мл, при p = 0,044, причем уровень этого хемокина коррелировал с активностью ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (r = 0,374; p = 0,042). Как известно, уровень АПФ при саркоидозе служит клинико-лабораторным показателем активности заболевания. При остром течении саркоидоза уровень хемокина CXCL11 не был достоверно выше, чем у здоровых лиц, в то же время концентрация хемокина

Адрес для переписки:

Лазарева Наталья Михайловна
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8.
Тел.: 8 (921) 394–84–20.
E-mail: nmlazareva@gmail.com

Address for correspondence:

Lazareva Natalia M.
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg,
L. Tolstoy str., 6–8.
Phone: 7 (921) 394–84–20.
E-mail: nmlazareva@gmail.com

Образец цитирования:

Н.М. Лазарева, О.П. Баранова, И.В. Кудрявцев,
Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, Т.П. Сесь,
М.М. Илькович, Арег А. Тотолян «Лиганды
хемокинового рецептора CXCR3 при саркоидозе» //
Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 1. С. 73–86.
doi: 10.15789/1563-0625-CCR-2181

© Лазарева Н.М. и соавт., 2021

For citation:

N.M. Lazareva, O.P. Baranova, I.V. Kudryavtsev,
N.A. Arsentieva, N.E. Lyubimova, T.P. Ses', M.M. Ilkovich,
Areg A. Totolian "CXCR3 chemokine receptor ligands in
sarcoidosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 73–86.
doi: 10.15789/1563-0625-CCR-2181

DOI: 10.15789/1563-0625-CCR-2181