

ЦИТОКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ ВАРИАНТОВ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА У ЖЕНЩИН

**Колесникова Е.В.¹, Жаров А.В.¹, Харитонов И.А.², Мизина Ю.С.²,
Федак С.В.²**

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Резюме. Цель исследования – изучить роль системного уровня содержания IL-23 и IL-20 при различных клинических вариантах течения склеротического лишена у женщин.

В основу исследования положены результаты клинического (сбор анамнеза, осмотр, пальпация, вульвоскопия) и иммунологического (определение цитокинов IL-20, IL-23 на системном уровне – периферическая кровь) исследования у пациенток со склеротическим лихеном (14 пациенток в возрасте $42,5 \pm 15,1$ лет). В группу I вошли пациентки с атрофическим вариантом склеротического лишена ($n = 58$), во II группу – со склеротическим вариантом течения склеротического лишена ($n = 34$), а в III группу вошли женщины со склероатрофическим вариантом течения данной патологии ($n = 22$). Контрольную группу составили условно здоровые женщины без патологии вульвы на момент обследования и в анамнезе (30 человек). Критерии включения в исследование: женщины от 20 до 60 лет, наличие доброкачественного заболевания вульвы, отсутствие лечения иммуноотропными препаратами в анамнезе в течение последнего года. Критерии исключения: наличие вирусной инфекции (ВПЧ, ВПГ), наличие ИППП, наличие острого воспалительного процесса (в том числе вульвита и вагинита), наличие онкологического процесса, наличие аутоиммунных заболеваний, беременность, а также нежелание пациентки участвовать в исследовании.

Выявлено преимущественное возрастание IL-23 во всех клинических группах обследуемых пациенток, наиболее выраженное (в 2,7 раза) при выраженном склеротическом лихене ($p < 0,0001$), тогда как во 2-й клинической группе концентрация IL-23 соответствовала возрастной норме. Установлено значимое возрастание содержания в крови IL-20 в подгруппе 2.2 пациенток со склеротическим лихеном ($p < 0,0001$), а также у пациенток 3-й группы со смешанным клиническим вариантом его течения ($p < 0,0001$). Между тем отсутствие выраженного склерозирования тканей вульвы при склеротическом варианте склеротического лишена (подгруппа 2.1) сопровождалось лишь тенденцией к увеличению концентрации IL-20 ($p = 0,502$), а при атрофическом варианте склеротического лишена – тенденцией к ее снижению ($p = 0,288$).

Анализ полученных данных в целом свидетельствует о значимой роли IL-20 и IL-23 в патогенезе склеротического лишена у женщин, а их оценка при различных клинических вариантах данного фонового заболевания вульвы позволяет осуществлять их дополнительную дифференциальную диагностику (IL-20) и оценивать выраженность атрофических и склеротических изменений в тканях вульвы (IL-23) при склеротическом лихене у женщин.

Ключевые слова: цитокины, вульва, склеротический лишень, атрофический лишень, интерлейкины

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, И.А. Харитонов, Ю.С. Мизина, С.В. Федак «Цитокиновые маркеры вариантов склеротического лишена у женщин» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 551-556. doi: 10.15789/1563-0625-CMF-1864
© Колесникова Е.В. и соавт., 2020

For citation:

E.V. Kolesnikova, A.V. Zharov, I.A. Kharitonova, Yu.S. Mizina, S.V. Fedak "Cytokine markers for different variants of sclerotic lichen in women", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 551-556. doi: 10.15789/1563-0625-CMF-1864
DOI: 10.15789/1563-0625-CMF-1864

CYTOKINE MARKERS FOR DIFFERENT VARIANTS OF SCLEROTIC LICHEN IN WOMEN

Kolesnikova E.V.^a, Zharov A.V.^a, Kharitonova I.A.^b, Mizina Yu.S.^b, Fedak S.V.^b

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b S. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Our work was aimed for studying the role of systemic of IL-23 and IL-20 levels in different clinical variants of sclerotic lichen in women. The study was based on results of clinical data (anamnesis, examination, palpation, vulvoscopy) and immunological studies (determination of IL-20 and IL-23 cytokines in peripheral blood) in the patients with sclerotic lichen (114 patients aged 42.5±15.1 years). Group I included patients with atrophic variant of sclerotic lichen (n = 58); group II, with sclerotic variant of sclerotic lichen (n = 34). Group III included women with a sclero-atrophic variant of this disorder (n = 22). The control group consisted of conditionally healthy women without present, or previously documented vulvar pathology (30 persons). Criteria for inclusion were as follows: women 20 to 60 years old, the presence of a benign vulvar disease, absence of treatment with immunotropic drugs over past year. Exclusion criteria: presence of viral infection (HPV, HSV), detection of STI, presence of acute inflammatory process (including vulvitis and vaginitis), cancer diagnosis, symptoms of autoimmune disorders, pregnancy, and the patient's reluctance to participate in the study.

Predominant increase of IL-23 was revealed in all clinical groups of the examined patients, the most pronounced increase (2.7 times) was in severe sclerotic lichen ($p < 0.0001$). IL-23 concentration in the 2nd clinical group corresponded to the reference age-matched values. There was a significant increase in the blood content of IL-20 in subgroup 2.2 of the patients with sclerotic lichen ($p < 0.0001$), as well as in patients from group 3 with a mixed clinical course of its disorder ($p < 0.0001$). Meanwhile, the absence of pronounced vulvar tissue sclerosis in sclerotic variant of sclerotic lichen (subgroup 2.1) was accompanied only by a tendency for increased IL-20 concentration ($p = 0.502$), and only a trend for decrease in atrophic variant of sclerotic lichen ($p = 0.288$). In general, analysis of these data presumes a significant role of IL-20 and IL-23 in pathogenesis of sclerotic lichen in women. The cytokine assays in various clinical variants of this vulvar disorder may provide additional differential diagnostics (IL-20), and to assess severity of atrophic and sclerotic changes in vulvar tissues (IL-23) in women with sclerotic lichen.

Keywords: cytokines, vulva, sclerotic lichen, atrophic lichen, interleukins

Введение

Вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики, а также подходов к терапии фоновых заболеваний вульвы остаются открытыми и мотивируют к серьезному изучению данной проблемы. Склеротический лишай (СЛ) является хроническим воспалительным многофакторным заболеванием [10], среди факторов важная роль принадлежит постменопаузальному возрасту, хронической инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ) или ВПЧ-носительству более 10 лет, хроническим воспалительным процессам внутренних половых органов, наличию дисплазии вульвы (VIN), укороченному репродуктивному периоду (позднее менархе, ранняя менопауза), гипоестрогении, диабету, ожирению и др. [1, 3]. Однако даже такое разнообразие факторов риска не всегда соответствует анамнезу пациенток с СЛ, что наводит на мысль о генетической

предрасположенности к данной патологии, подтверждаемой данными о взаимосвязи между аллелями гена антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1ra) и клинической тяжестью и степенью выраженности СЛ [8].

На современном этапе дистрофические и онкологические процессы обоснованно считают иммуноопосредованными заболеваниями [7], и при частом рецидивировании СЛ «эндотоксическая агрессия» вызывает существенные изменения в иммунном гомеостазе у больных [2]. Однако исследования отечественной и зарубежной литературы, посвященные изучению иммунитета у пациенток с фоновыми заболеваниями вульвы в основном посвящены изучению активности клеток иммунной системы, в то время как данных о роли цитокинов в иммунопатогенезе СЛ недостаточно. В частности, известные данные о более высоком содержании в крови при

СЛ провоспалительных, нежели противовоспалительных цитокинов [14], позволяют предполагать важную роль Th1-пути, связанного с аутоиммунным процессом [13], в патогенезе данного заболевания. Последнее обуславливает интерес к IL-23 как цитокину семейства IL-12, который рассматривается в качестве ключевого цитокина для патогенеза воспалительных и аутоиммунных заболеваний [4,9], а также к IL-20 – члену семейства цитокинов IL-10, участвующему не только в аутоиммунном ответе, но и в репарации эпителия при воспалительных процессах [11].

В этой связи неизученность роли системного уровня содержания IL-23 и IL-20 при доброкачественных фоновых заболеваниях вульвы, в частности при СЛ и при различных клинических вариантах его течения у женщин, послужила основанием для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы

В основу исследования положены результаты клинического (сбор анамнеза, осмотр, пальпация, вульвоскопия) и иммунологического (определение цитокинов IL-20, IL-23 на системном уровне – периферическая кровь) исследования у пациенток со СЛ (114 пациенток в возрасте $42,5 \pm 15,1$ лет). Анализ клинических данных, а также результатов цитологического и морфологического (биопсия вульвы с гистологическим исследованием) пациенток основной клинической группы позволил выделить три варианта клинического течения СЛ и сформировать следующие группы: в группу I вошли пациентки с атрофическим вариантом СЛ ($n = 58$), во II группу – пациентки со склеротическим вариантом течения СЛ ($n = 34$), а в III группу – больные СЛ со склероатрофическим вариантом течения ($n = 22$). Контрольную группу составили условно здоровые женщины без патологии вульвы на данный момент и в анамнезе (30 человек) с возрастным диапазоном от 20 до 50 лет. Критерии включения в исследование: женщины от 20 до 60 лет, наличие доброкачественного заболевания вульвы, отсутствие лечения иммуноотропными препаратами в анамнезе в течение последнего года. Критерии исключения: наличие вирусной инфекции (ВПЧ, ВПГ), наличие ИППП, наличие острого воспалительного процесса (в том числе вульвита и вагинита), наличие онкологического процесса, наличие аутоиммунных заболеваний, беременность, а также нежелание пациентки участвовать в исследовании.

Исследование цитокинов в периферической крови пациенток при первичном обследовании проводилось иммуноферментным методом с по-

мощью фотометра Multiscan FC (Финляндия) и тест-систем «БиоХимМАк» (Москва).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением статистической программы GraphPad Prism 6.0 с оценкой непараметрического U-теста Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$ ($\leq 5\%$).

Результаты и обсуждение

Клиническая классификация пациентов с СЛ по различным группам необходима для ранней диагностики с установлением стадии заболевания и назначения адекватных вариантов лечения [5]. Наряду с классической клинической классификацией СЛ, предусматривающей две стадии (ранняя и поздняя), предложенная нами комплексная классификация заболевания на основе клинической картины и гистологического анализа позволяет определить три основных варианта клинического течения СЛ – атрофический, склеротический и смешанный (склероатрофический). Между тем сведения современной литературы о СЛ как об иммунозависимом заболевании и о роли цитокинов и их рецепторов в иммунопатогенезе неинфекционных заболеваний кожи обуславливают интерес к оценке некоторых цитокинов, ассоциированных с патогенезом аутоиммунных заболеваний, в том числе и кожи – IL-23 и IL-20 [9, 12] у пациенток с атрофическим, склеротическим и склероатрофическим вариантом клинического течения СЛ. При этом клинко-гистологические данные о выраженности склеротических изменений тканей вульвы во 2-й клинической группе обосновали целесообразность выделения соответствующих подгрупп – 2.1 (минимальные склеротические признаки) и 2.2 (выраженные склеротические признаки).

Исследование плазменной концентрации IL-20, который является членом семейства IL-10 и синтезируется многими клетками, включая кератиноциты [6], показало различный характер изменения его содержания (табл. 1). В частности, исследованиями выявлено значимое возрастание содержания в крови IL-20 в подгруппе 2.2 пациенток со СЛ ($p < 0,0001$), а также у пациенток 3-й группы со смешанным клиническим вариантом его течения ($p < 0,0001$). Между тем отсутствие выраженного склерозирования тканей вульвы при склеротическом варианте СЛ (подгруппа 2.1) сопровождалось лишь тенденцией к увеличению концентрации IL-20 ($p = 0,502$), а при атрофическом варианте СЛ – тенденцией к ее снижению ($p = 0,288$).

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF CYTOKINES IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH VARIOUS VARIANTS OF SCLEROTIC LICHEN, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Интерлейкин Interleukin	Контроль (здоровые) Control group (healthy) n = 30	Группа 1 Атрофический лихен 1 st group Atrophic lichen n = 58	Группа 2 Склеротический лichen 2 nd group Sclerotic lichen n = 34		Группа 3 Склероатрофический лихен 3 rd group Scleroatrophic lichen n = 22
			Подгруппа 2.1 Subgroup 2.1 n = 14	Подгруппа 2.2 Subgroup 2.2 n = 20	
IL-20, пкг/мл IL-20, pkg/ml	7,66 (1,71-20,60)	4,91 (3,54-8,11) p = 0,288	12,46 (10,86-12,91) p = 0,502	29,83 (26,68-55,43)** p < 0,0001	17,72 (14,97-24,17)* p < 0,015
IL-23, пкг/мл IL-23, pkg/ml	16,6 (12,98-20,71)	19,01 (18,0-38,5)* p < 0,012	16,35 (15,00-19,30) p = 0,837	34,70 (27,0-58,4)** p < 0,0001	22,00 (17,6-26,9)* p < 0,018

Примечание. *, ** – достоверность отличий от контроля.

Note. *, **, reliability of differences from control.

Наблюдаемый характер изменения плазменной концентрации IL-20 в различных клинических группах и подгруппах находит свое подтверждение в данных современной литературы. В частности, известно, что атрофические изменения в эпидермисе при системной склеродермии могут быть связаны с уменьшением пролиферации кератиноцитов в результате снижения IL-20, тогда как избыточная экспрессия IL-20 в эпидермисе при псориазе приводит к характерной пролиферации кератиноцитов и утолщению эпидермиса, что обуславливает защиту от кожного фиброза несмотря на хроническое воспаление [6]. В этой связи выраженная тенденция к снижению концентрации IL-20 при атрофическом варианте клинического течения СЛ и менее выраженное ее возрастание при склероатрофическом СЛ относительно такового у пациенток подгруппы 2.2 свидетельствуют о влиянии данного цитокина на кератиноциты и демонстрируют его дифференциально-диагностическую значимость при СЛ у женщин.

Многочисленные данные литературы характеризуют IL-23 как фактор дифференцировки Th17 – основного игрока в аутоиммунном процессе – и свидетельствуют о его повышенном содержании при многих аутоиммунных заболеваниях: повышенные уровни мРНК IL-23 свя-

заны с псориазом, при котором IL-23 вызывает утолщение эпидермиса вследствие гиперплазии кератиноцитов в остистом (шиповатом) слое и изменения дифференцировки гранулярного слоя [8]. Это обуславливает интерес к изучению содержания IL-23 в периферической крови пациенток с различными клиническими вариантами течения СЛ.

Полученные в исследовании данные продемонстрировали преимущественное возрастание данного цитокина во всех клинических группах обследуемых пациенток, наиболее выраженное (в 2,7 раза) при выраженном склеротическом лихене (p < 0,0001), тогда как при минимальных склеротических признаках тканей вульвы у пациенток 2-й клинической группы концентрация IL-23 соответствовала возрастной норме (табл. 1).

Заключение

Анализ полученных данных в целом свидетельствует о значимой роли IL-20 и IL-23 в патогенезе СЛ у женщин, а их оценка при различных клинических вариантах данного фонового заболевания вульвы позволяет осуществлять их дополнительную дифференциальную диагностику (IL-20) и оценивать выраженность атрофических и склеротических изменений в тканях вульвы (IL-23) при СЛ у женщин.

Список литературы / References

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МЕД-пресс, 1999. С. 340-360. [Ashrafyan L.A., Kharchenko N.V. Diseases of the cervix, vagina and vulva]. Moscow: MED-press, 1999, pp. 340-360.
2. Крапошина Т.П., Филюшкина А.Ю., Атанян М.А. Особенности иммунного гомеостаза у пациенток со склерозирующим лишаем вульвы // Российский вестник акушера-гинеколога, 2015. Т. 15, № 1. С. 13-17. [Kraposhina T.P., Filyushkina A.Yu., Atanian M.A. Features of immune homeostasis in patients with vulva sclerosing lichen. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Journal of Obstetrician-Gynecologist*, 2015, Vol. 15, no. 1, pp. 13-17. (In Russ.)]
3. Шарапова Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы // Российский вестник акушера-гинеколога, 2010. Т. 10, № 1. С. 29-34. [Sharapova L.E. On the etiology and pathogenesis of chronic dystrophic diseases of the vulva. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Journal of Obstetrician-Gynecologist*, 2010, Vol. 10, no. 1, pp. 29-34. (In Russ.)]
4. Basu R., O'Quinn D.B., Silberger D.J., Schoeb T.R., Fouser L., Ouyang W., Hatton R.D., Weaver C.T. Th22 cells are an important source of IL-22 for host protection against enteropathogenic bacteria. *Immunity*, 2012, Vol. 37, pp. 1061-1075.
5. Bellei B., Migliano E., Tedesco M., Caputo S., Picardo M. Maximizing non-enzymatic methods for harvesting adipose-derived stem from lipoaspirate: technical considerations and clinical implications for regenerative surgery. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 10015. doi: 10.1038/s41598-017-10710-6.
6. Blumberg X., Conklin D., Xu V.F., Grossmann A., Brender T., Carollo S., Eagan M., Foster D., Haldeman B., Hammond A., Haugen N., Jelinek L., Kelly J.D., Madden K., Maurer M.F., Paris-Novak J., Prunkard D., Sexson S., Sprecher C., Waggle K., West J., Whitmore T.O., Kuechle M.K., Dale B.A., Chandrasekher Y.A. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell*, 2001, Vol. 104, pp. 9-19.
7. Carli P., Mannone F., de Magnus A., Taddei G., Cattaneo A. Pathogenesis of lichen sclerosus: an update. *CME J. Gynecol. Oncol.*, 2005, Vol. 10, pp. 173-178.
8. Clay F.E., Cork M.J., Tarlow J.K., Blackmore A.I., Harrington C.I., Lewis F., Duff G.W. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus. *Hum. Genet.*, 1994, Vol. 94, no. 4, pp. 407-410.
9. Croxford A.L., Mair F., Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity. *Eur. J. Immunol.*, 2012, Vol. 42, pp. 2263-2273.
10. 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, pp. 689-704.
11. 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.
12. Sa S.M., Valdez P.A., Wu J. The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, pp. 2229-2240.
13. Szabo S.J., Sullivan B.M., Peng S.L., Glimcher L.H. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Ann. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 21, pp. 713-758.
14. Terlouw A., Santegoets L.A., van der Meijden W.I., Heijmans-Antonissen C., Swagemakers S.M., van der Spek P.J., Ewing P.C., van Beurden M., Helmerhorst T.J., Blok L.J. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J. Invest. Dermatol.*, 2012, Vol. 132, no. 3, Pt 1, pp. 658-666.

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

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

Харитоновна И.А. — биолог клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Мизина Ю.С. — биолог клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Федак С.В. — биолог клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Kharitonova I.A., Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory, S. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russian Federation

Mizina Yu.S., Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory, S. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russian Federation

Fedak S.V., Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory, S. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 25.09.2019
Отправлена на доработку 11.03.2020
Принята к печати 18.03.2020

Received 25.09.2019
Revision received 11.03.2020
Accepted 18.03.2020