

жидкости повышенных уровней медиаторов воспаления TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  к моменту окончания лечения.

#### Л и т е р а т у р а

1. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Клиника, иммунопатогенез и терапия плоского лишая // Рус. мед. журнал. - 1998. - №6. - С. 348-350.
2. Николаева И.В., Пономарева А.Г., Покровский В.Н. Особенности клинко-лабораторных характеристик больных красным плоским лишаем и другими видами нозологии // Стоматолог. - 2008. - №4. - С. 26-31.
3. Осольский Г.И., Загородняя Е.Б., Лебедько О.А. и др. Состояние местного цитокинового статуса и его патогенетическое значение при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - №4. - С. 86-89.
4. Симкачёва М.В., Козулин Е.А., Тимошин С.С. Характеристика пролиферативного и цитокинового статуса больных красным плоским лишаем в процессе лечения тимопрепсина // Рос. журнал кожных и вен. болезней. - 2006. - №4. - С. 56-57.

5. Bai J., Jiang L., Lin M. et al. Association of polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genes with oral lichen planus: a study in a chinese cohort with Han ethnicity // J Interferon Cytokine Res. - 2009. - Vol. 29, №7. - P. 381-388.

6. Carrozzo M., Ubaldi de Capei M., Dametto E. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus // J Invest Dermatol. - 2004. - Vol. 122, №1. - P. 87 - 94.

7. Scully C., Eisen D., Carrozzo M. Management of oral lichen planus // Am J Clin Dermatol. - 2000. - Vol. 1, №5. - P. 287-306.

8. Sugerman P.B., Savage N.W., Walsh L.J. The pathogenesis of oral lichen planus // Crit Rev Oral Biol Med. - 2002. - Vol. 13, №4. - P. 350-365.

**Координаты для связи с авторами:** Осольский Георгий Иосифович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии ДВГМУ, тел.: 8(4212)-32-58-00; Загородняя Екатерина Борисовна — ассистент кафедры терапевтической стоматологии ДВГМУ.



УДК 616.311.72 : 612.017 : 616.525] : 615.375

Г.И. Осольский, Е.Б. Загородняя, О.А. Лебедько, Г.Г. Обухова, Г.П. Березина

## ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА СИНТЕЗ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

В настоящее время существует множество методов и способов лечения красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПР), однако ни один из них не гарантирует полного излечения, а также стойкого регресса папулезных высыпаний и эрозивно-язвенных дефектов [2, 5]. Интенсивное развитие иммунологических методов исследования позволило получить убедительные данные о важной роли иммунологических факторов в патогенезе КПЛ СОПР [2, 4, 6].

Известно, что при развитии иммунодефицитных состояний, в том числе и таких, как КПЛ СОПР, наблюдается изменение уровня интерлейкинов в крови и биологических жидкостях (в ротовой жидкости), нередко коррелирующее с тяжестью процесса [1].

В литературе накоплено достаточно сведений об использовании различных методов коррекции иммунитета у больных КПЛ СОПР. Однако сведения о тактике, критериях выбора методов и средств иммуномодулирующей терапии противоречивы.

Вместе с тем, данных по определению в ротовой жидкости интерлейкинов с про- и противовоспалительным действием (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4), указывающих на активность местного хронического воспалительного процесса в полости рта у больных КПЛ СОПР, и по изучению их состояния до и после проведения комплексной терапии с включением в него иммуномодулирующего препарата в доступной нам литературе мы не встретили.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния отечественного иммуномодулятора «Неовир» на секрецию про- и противовоспалительных интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4) в ротовой жидкости у больных КПЛ СОПР.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 66 больных с типичной (32 чел. — 48,5%) и эрозивно-язвенной формами (34 чел. — 51,5%) КПЛ СОПР (18 мужчин и 48 женщин — 27,2 и 72,7% соответственно), средний возраст составил 54,2 $\pm$ 1,04 г. Длительность заболевания — от 3 мес. до 15 лет.

В 1 группу были включены 34 пациента с типичной (44,1%) и эрозивно-язвенной (55,9%) формами КПЛ СО-ПР, получающие традиционные методы лечения (ТМЛ).

Вторую группу составили 32 пациента с типичной (46,9%) и эрозивно-язвенной (53,1%) формами КПЛ СО-ПР, получавшие дополнительно к традиционной терапии парантерально иммуномодулирующий препарат «Неовир» (ЗАО «Фармавит», г. Санкт-Петербург) по 250 мг однократно, с интервалом 48 ч между разовыми дозами, на курс 5-10 инъекций.

Контрольная группа состояла из 33 практически здоровых лиц, без воспалительных поражений слизистой оболочки полости рта, в возрасте  $52,3 \pm 2,5$  лет, 8 (24,25%) мужчин и 25 (75,7%) женщин.

Комплексное обследование включало исследование в ротовой жидкости количественного содержания медиаторов иммунитета с провоспалительным — интерлейкина-1 бета (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и с противовоспалительным действием — интерлейкина-4 (IL-4) с использованием твердофазного иммуноферментного метода в соответствии с инструкциями производителя (ЗАО «Вектор - Бест», г. Новосибирск). Количественное содержание интерлейкинов выражали в пг/мл.

### Результаты и обсуждение

До начала лечения средние значения всех изучаемых интерлейкинов в ротовой жидкости у больных КПЛ СО-ПР были существенно выше, чем у здоровых лиц (контрольная группа) ( $p < 0,05$ ). Уровни IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР превышали контрольные значения в 2,1-11,9 раза [3].

После проведения комплексной терапии с использованием иммуномодулирующего препарата «Неовир» у пациентов 2 группы достигнут положительный эффект во всех случаях: полная ремиссия — у 29 (90,6%) больных (у 15 пациентов с типичной формой и у 14 пациентов с эрозивно-язвенной формой); патологический процесс перешел из эрозивно-язвенной формы в типичную форму у 3 (9,4%) пациентов.

В 1 группе после применения базовых ТМЛ выявлено: полная ремиссия — у 6 (17,6%) пациентов с типичной формой; патологический процесс перешел из эрозивно-язвенной формы в типичную форму — у 15 (44,1%) пациентов; без видимого улучшения — у 13 (38,2%) (отсутствие эффекта у 11 пациентов с типичной формой, у 2 — с эрозивно-язвенной формой).

Все пациенты после лечения наблюдались в течение 1,5 лет. За это время в связи с рецидивом КПЛ СОПР обратилось 6 (18,7%) пациентов из 2 группы через 12-16 мес. после проведения комплексной терапии с использованием иммуномодулирующего препарата «Неовир». При этом патологический процесс протекал в типичной форме, при повторном курсе ИМТ значительное улучшение наблюдалось на 12-14 сут лечения. Из 1 группы за повторным курсом лечения обратилось 27 (79,4%) пациентов, первое обращение произошло через 6 нед. после проведения ТМЛ.

Комплексный метод с использованием иммуномодулирующего препарата «Неовир», в отличие от применения ТМЛ, указал на его преимущественное воздействие на местный интерлейкиновый статус больных КПЛ СОПР, что сопровождалось наиболее выраженной тен-

### Резюме

Изучена клиническая эффективность иммуномодулятора «Неовира» у 32 больных красным плоским лишаем (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПР) в возрасте 35-65 лет. При сравнительном анализе коэффициентов соотношения провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов пациентов с КПЛ СОПР в ротовой жидкости отмечена наиболее выраженная тенденция к нормализации показателей местного интерлейкинового статуса полости рта к моменту окончания иммуномодулирующей терапии в отличие от традиционных методов лечения.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, слизистая оболочка полости рта, интерлейкины, «Неовир».

G.I. Oskolskii, E.B. Zagorodnyay, O.A. Lebedko,  
G.G. Obuhova, G.P. Berezina

### EFFECT OF IMMUNOMODULATING THERAPY ON SYNTHESIS OF INTERLEUKINS IN PATIENTS WITH LICHEN RUBER PLANUS OF THE ORAL MUCOSA

*Far Eastern state medical university, Khabarovsk*

### Summary

The clinical effectiveness of immunomodulator Neovir in 32 patients with lichen planus (CPL) of the oral mucosa (OM) aged 35-65 years has been proved. A comparative analysis of the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins in patients with CPL OM in oral fluid, marked the most significant trend towards normalization of the local interleukin status of the oral cavity by the end of therapies as opposed to traditional methods of treatment.

**Key words:** lichen planus, oral mucosa, interleukins, «Neovir».

денцией к нормализации интерлейкинового профиля в ротовой жидкости и выражалось в снижении повышенных уровней провоспалительных интерлейкинов IL-1 $\beta$  (интерлейкин-1 $\beta$ ), IL-6 (интерлейкин-6) на фоне повышения противовоспалительного интерлейкина IL-4 (интерлейкин-4) к моменту окончания лечения.

ТМЛ вызывали нормализацию данных параметров, однако их уровни, в большинстве своем, достоверно отличались от контрольных данных.

До начала лечения содержание провоспалительного IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости больных в обеих группах было примерно равным и в среднем составило у лиц 1 группы  $44,078 \pm 3,513$  и 2 группы —  $42,850 \pm 2,980$  пг/мл. При этом концентрация данного интерлейкина в ротовой жидкости в этих группах больных в 12,1 и 11,7 раза соответственно превышала контрольную величину ( $3,642 \pm 0,230$  пг/мл) (во всех случаях  $p < 0,05$ ). После проведенного лечения уровень IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости больных 1 и 2 групп снижался в неравной степени и в среднем соответственно составил  $12,883 \pm 0,394$  и  $4,939 \pm 0,212$  пг/мл. Следовательно, после включения в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата «Неовир» уровень IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости у больных 2 группы был соответственно в 2,6 раза ниже, чем у пациентов 1 группы.

Практически однотипные изменения наблюдали при определении содержания другого провоспалительного интерлейкина IL-6. До лечения у больных 1 и 2 групп содержание IL-6 в среднем составило соответственно  $12,504 \pm 0,885$  и  $12,471 \pm 0,889$  пг/мл. Уровень IL-6 на этом этапе исследования превышал контрольные цифры ( $3,049 \pm 0,088$  пг/мл) соответственно в 4,1 и 4,09 раза (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Концентрация IL-6 в ротовой жидкости после лечения снизилась в 1 группе до  $6,547 \pm 0,251$  пг/мл, а во 2 группе — до  $3,643 \pm 0,146$  пг/мл. Во всех группах снижение уровня IL-6 было статистически значимым ( $p < 0,01$ ). Однако у пациентов 2 группы содержание IL-6 в ротовой жидкости было наименьшим и в 1,8 раза ниже, чем у больных 1 группы ( $p < 0,01$ ).

У пациентов 2 группы содержание IL-4 в ротовой жидкости статистически значимо возросло с  $1,722 \pm 0,123$  до  $2,319 \pm 0,126$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). При этом следует отметить, что уровень IL-4 в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР после ИМТ оставался статистически значимо выше в 2,76 раза, чем у лиц контрольной группы. Содержание IL-4 в ротовой жидкости больных 1 группы, наоборот, незначительно снизилось — с  $1,818 \pm 0,108$  пг/мл (до лечения) до  $1,59 \pm 0,063$  пг/мл (после лечения), в 1,89 раза превышая среднюю контрольную величину ( $0,838 \pm 0,07$  пг/мл) ( $p < 0,01$ ).

Результаты исследования соотношения про- и противовоспалительных интерлейкинов выявили значительное снижение коэффициента соотношения IL-1 $\beta$  / IL-4 и IL-6 / IL-4 в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР при применении ИМТ. Так, соотношение IL-1 $\beta$  / IL-4 после традиционной терапии снизилось в 3,02 раза по сравнению с данными до лечения (с  $24,538 \pm 2,958$  до  $8,102 \pm 1,3$  усл. ед.) ( $p < 0,01$ ), а при применении ИМТ — в 11,52 раза (с  $24,538 \pm 2,958$  до  $2,129 \pm 0,274$  усл. ед.) ( $p < 0,01$ ), так как коэффициент соотношения IL-1 $\beta$  / IL-4 в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР до лечения статистически значимо отличался от контрольных цифр ( $4,346 \pm 0,663$  усл. ед.).

Анализ результатов расчета коэффициента соотношения IL-6/IL-4 выявил менее существенное изменение. Так, соотношение IL-6 / IL-4 в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР на фоне традиционной терапии снизилось в 1,93 раза по сравнению с данными до лечения (с  $7,047 \pm 0,803$  до  $4,117 \pm 0,614$  усл. ед.), а после проведения иммуномодулирующей терапии — в 4,48 раза (с  $7,047 \pm 0,803$  до  $1,570 \pm 0,167$  усл. ед.) ( $p < 0,05$ ).

При этом следует отметить, что значение соотношения IL-1 $\beta$  / IL-4 и IL-6 / IL-4 в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР после проведения ТМЛ было выше контрольных величин ( $3,638 \pm 0,539$  усл. ед.) в 1,86 и 1,13 раза соответственно (в первом случае  $p < 0,05$ ). Напротив, при применении ИМТ показатели данных соотношений медиаторов были ниже контрольных значений ( $3,638 \pm 0,539$  усл. ед.) — 2,04 и 2,31 раза соответственно ( $p < 0,01$ ).

## Выводы

Вероятно, что не столь выраженная эффективность нормализации местного интерлейкинового статуса после применения традиционной терапии связана с тем, что она не способна существенно повлиять на местные иммунновоспалительные процессы, происходящие при данной патологии. Высокие концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 у этих больных свидетельствуют о достаточной активности иммунновоспалительного процесса и продолжающейся активации клеточного звена иммунной системы.

Таким образом, проведение иммуномодулирующей терапии, в отличие от применения традиционных методов лечения, сопровождалось наиболее выраженной тенденцией к нормализации интерлейкинового профиля в ротовой жидкости, что выражалось в снижении повышенных уровней провоспалительных IL-1 $\beta$ , IL-6 на фоне повышения противовоспалительного IL-4 к моменту окончания лечения.

## Л и т е р а т у р а

1. Григорян С.С., Коваленко А.Л., Тищенко Л.Д. и др. Система интерферона при лечении псориаза интерфероном // Иммунология. - 2000. - №2. - С. 42-44.
  2. Николаева И.В., Пономарева А.Г., Покровский В.Н. Особенности клинико-лабораторных характеристик больных красным плоским лишаем и другими видами нозологии // Стоматолог. - 2008. - №4. - С. 26-31.
  3. Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., Лебедев О.А. и др. Состояние местного цитокинового статуса и его патогенетическое значение при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - №4. - С. 86-89.
  4. Симкачева М.В., Козулин Е.А., Тимошин С.С. Клинические и лабораторные показатели иммуносупрессивной терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта // Актуальные проблемы стоматологии: сб. трудов ДВГМУ. - Хабаровск, 2009. - С. 227-228.
  5. Scully C., Eisen D., Carrozzo M. Management of oral lichen planus // Am J Clin Dermatol. - 2000. - Vol. 1, №5. - P. 287-306.
  6. Sugerman P.B., Savage N.W., Walsh L.J. The pathogenesis of oral lichen planus // Grit Rev Oral Biol Med. - 2002. - Vol. 13, №4. - P. 350-365.
- Координаты для связи с авторами:** Оскольский Георгий Иосифович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии ДВГМУ, тел.: 8(4212)-32-58-00; Загородняя Екатерина Борисовна — ассистент кафедры терапевтической стоматологии ДВГМУ, тел.: 8-924-215-22-57; Лебедев Ольга Антоновна — доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ; Обухова Галина Григорьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ; Березина Галина Петровна — науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ.

