

О.Ф. Рабинович,  
д.м.н., зав. отделением заболеваний  
слизистой оболочки рта

И.М. Рабинович,  
д.м.н., профессор, зав. отделом  
терапевтической стоматологии

Е.С. Абрамова,  
к.м.н., старший научный сотрудник  
отделения заболеваний слизистой  
оболочки рта

ЦНИИСиЧЛХ

## Особенности иммунного статуса пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта

**Резюме.** Представлены результаты иммунологического обследования 75 пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта: истинной пузырчаткой (18), доброкачественной пузырчаткой (25) и буллезной формой красного плоского лишая (32). Контролем служили 10 человек, которые обратились к врачу-стоматологу по поводу лечения кариеса и его осложнений без соматической патологии и признаков аутоиммунных заболеваний слизистой оболочки рта. Исследование показало, что пациенты с буллезными поражениями слизистой оболочки рта имеют свои отличительные особенности. При этом в зависимости от вида заболевания преобладают те или иные изменения в иммунном статусе.

**Ключевые слова:** пемфигус, буллезный пемфигоид, красный плоский лишай, интерлейкины, иммуноглобулины, ротовая жидкость

Патогенетическая общность заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) аутоиммунного генеза обусловлена развитием единых для всего организма механизмов клеточного повреждения и модификации тканей структур с обретением ими аутоантигенных свойств [5, 14]. Ведущую роль в возникновении данных изменений играют сбой и дисфункции цитокиновой регуляции иммунобиологических процессов [2, 3, 11, 15]. Согласно современным представлениям, цитокины можно разделить по механизму действия на несколько подгрупп: провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа — интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6 и 8, фактор некроза опухоли (ФНО), гамма-интерферон; и противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления — ИЛ-4 и ИЛ-10, TGF- $\beta$  [6, 7, 9, 12].

Сейчас известно, что состояние местного иммунитета характеризуется не только наличием различных клеточных популяций, продуцирующих определенный спектр цитокинов, но и продукцией sIgA, IgM и IgG в ротовой жидкости [1, 4, 8]. В ротовой жидкости содержится гораздо больше sIgA, чем других иммуноглобулинов. Так, соотношение IgA/IgG в слюне в 400 раз больше, чем в сыворотке крови. При часто повторяющихся воспалительно-деструктивных процессах во рту, а именно при буллезной форме красного плоского лишая (КПЛ), буллезном пемфигоиде и вульгарной пузырчатке секреция

**Summary.** This article presents the results of an immunological examination of 75 patients with bullous lesions of the oral mucosa: pemphigus vulgaris (18), pemphigoid bullosa (25), and the bullous form of lichen ruber planus (32). The control served 10 people who turned to a dentist about the treatment of caries and its complications; without somatic pathology and signs of the oral mucosa autoimmune diseases. The study showed that patients with bullous lesions of the oral mucosa have their own distinctive features. At the same time, depending on the type of the disease, certain changes in the immune status prevails.

**Key words:** pemphigus vulgaris, pemphigoid bullosa, lichen ruber planus, interleukins, immunoglobulins, oral fluid

sIgA резко снижается по сравнению с нормой [13]. Поэтому определение концентрации sIgA в ротовой жидкости является важным маркером, характеризующим состояние местного иммунитета у данной категории больных. Плоский эпителий, выстилающий СОР, действует как молекулярное сито, способствующее проникновению IgM и IgG. В норме этот путь ограничен. Несекреторные иммуноглобулины попадают в полость рта по межклеточным контактам, так, например, при буллезной форме КПЛ, буллезном пемфигоиде и вульгарной пузырчатке, когда происходит массивная трансудация иммуноглобулинов данного класса. Также в ротовой жидкости существует молекулярная фракция IgA (15% от всех IgA), которая выделяется из сыворотки крови локальными плазматическими клетками, такими как IgG, и появляется в полости рта в составе слизистой трансудата путем ацинарной ультрафильтрации.

Таким образом, исследование концентрации цитокинов и иммуноглобулинов в ротовой жидкости больных с буллезными поражениями СОР, их соотношение и динамика позволяют изучить иммунный статус и определить стадию и прогноз данных заболеваний.

Цель исследования — выявить особенности мукозального иммунитета на основании изучения иммунологических показателей больных с пузырьными поражениями СОР.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении заболеваний слизистой оболочки рта ЦНИИСиЧЛХ изучали показатели неспецифического иммунитета в ротовой жидкости до лечения при буллезных поражениях СОР у 75 пациентов (50 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 30 до 70 лет: 18 человек с истинной пузырчаткой (I группа), 25 человек с буллезным пемфигоидом (II группа) и 32 пациента с буллезной формой КПЛ (III группа). Длительность заболеваний составила от 1 года до 6 лет. Контролем служили 10 человек без соматической патологии и признаков, указывающих на наличие аутоиммунных заболеваний СОР, которые обратились по поводу лечения кариеса и его осложнений.

Концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и иммуноглобулинов А, М и G проводили твердофазным иммуноферментным методом на тест-системах производства «Вектор-Бест» (Россия). Метод основан на визуализации иммунологической реакции антиген—антитело, когда на поверхности лунок полистирольного микропланшета сорбированы специфичные антитела. По завершении реакции спектрофотометром с фильтром 450 нм измеряли оптическую плотность и по калибровочному графику рассчитывали концентрацию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для I группы характерно достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ) на фоне отсутствия роста уровня ФНО (табл. 1). Следует отметить непосредственное отношение данных цитокинов к развитию основного патологического процесса, так как они оказывают прямое разрушительное воздействие на органы и ткани и могут быть причиной или усиливать активность патологического процесса. Изучение провоспалительных цитокинов представляет существенный интерес, так как в основе их анализа можно осуществлять прогнозирование течения заболевания и оценивать эффективность проводимого лечения.

У больных I группы гуморальный иммунитет, поддерживаемый иммуноглобулинами, находится в состоянии острой воспалительной реакции, поскольку наблюдается достоверный рост уровня IgM ( $p < 0,05$ ; табл. 2). На общем фоне обращает на себя внимание отсутствие усиления продукции и даже снижение уровня IgA, который синтезируется только эпителиальными клетками. С нашей точки зрения все эти сдвиги отражают еще большее повреждение эпителиальных клеток у пациентов с *periphigus vulgaris* СОР.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с *periphigus vulgaris* СОР наблюдается дисбаланс в системе иммунитета, который характеризуется измененным цитокиновым профилем и уровнем иммуноглобулинов, а именно увеличением концентрации IgM и снижением уровня IgA. IgM наряду

с ИЛ-1 $\beta$  характеризуют острофазный ответ тканей СОР на повреждение, в то время как синхронное постепенное увеличение IgG и ИЛ-6 свидетельствует о переходе воспалительной реакции в хроническую стадию. При этом обеспечиваемая IgA антибактериальная защита поврежденных тканей СОР становится малоэффективной, что может способствовать развитию дальнейших осложнений бактериального характера.

У пациентов II группы определяется наибольшая среди всех концентрация ИЛ-2. Данная реакция иммунного ответа является одним из механизмов хронической инфекции при переходе из латентного состояния в фазу клинических проявлений. Содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 приближается к показателям, полученным при буллезной форме КПЛ (см. табл. 1), что указывает на угнетение механизмов неспецифической антимикробной защиты при данном заболевании. В ротовой жидкости этих пациентов уровень ФНО не отличается достоверно от результатов контрольной группы. У них достоверно выше только концентрация IgM и видна тенденция к росту уровня IgG. Данные изменения цитокинового профиля и уровня иммуноглобулинов являются одним из важнейших механизмов активации воспалительного процесса и перехода в фазу выраженных клинических проявлений у пациентов с доброкачественной пузырчаткой, что характеризует состояние реактивности организма в целом.

Исследование особенностей цитокинового профиля показало, что для буллезной формы КПЛ (III группа) характерны более высокие уровни ИЛ-6, направленного на подавление высокой продукции ИЛ-1 $\beta$  и ФНО (см. табл. 2).

ФНО — многофункциональный провоспалительный цитокин, который синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами [10] и оказывает влияние на состояние клеток эндотелия, активирует продукцию

**Таблица 1. Содержание цитокинов в ротовой жидкости пациентов с буллезными поражениями СОР (в пг/мл)**

Группа	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-2	ИЛ-6	ФНО
I	188 $\pm$ 83*	1,41 $\pm$ 0,43*	155 $\pm$ 43*	17,5 $\pm$ 9,5
II	154 $\pm$ 85*	3,13 $\pm$ 0,54*	157 $\pm$ 35*	27,1 $\pm$ 15,5
III	155 $\pm$ 37*	1,40 $\pm$ 0,40*	191 $\pm$ 50*	35,9 $\pm$ 12,5*
<b>В среднем</b>	164 $\pm$ 36*	1,52 $\pm$ 0,39*	119 $\pm$ 25*	26,0 $\pm$ 7,4
<b>Контрольная</b>	11 $\pm$ 1	0,68 $\pm$ 0,07	11 $\pm$ 1	14,2 $\pm$ 2,9

\* Различия по сравнению с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов в ротовой жидкости пациентов с буллезными поражениями СОР (в мг/мл)**

Группа	IgA	IgG	IgM
I	3,72 $\pm$ 0,83*	16,5 $\pm$ 0,9	8,80 $\pm$ 0,10*
II	4,45 $\pm$ 0,66	21,0 $\pm$ 4,1	7,73 $\pm$ 2,01*
III	3,81 $\pm$ 0,50*	15,4 $\pm$ 2,7	6,60 $\pm$ 1,32*
<b>В среднем</b>	4,09 $\pm$ 0,33*	17,7 $\pm$ 2,0	7,43 $\pm$ 0,95*
<b>Контрольная</b>	8,39 $\pm$ 1,78	13,0 $\pm$ 2,3	3,13 $\pm$ 0,54

\* Различия по сравнению с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ).

провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, хемотаксис лейкоцитов. Повышенный синтез ФНО сопровождается увеличением проницаемости капилляров и оказывает цитотоксический эффект. Таким образом, наиболее выраженное в сравнении с I и II группой увеличение количества ФНО в III группе отражает степень повреждения сосудов и клеток эпителия СОР. Местный иммунный статус тканей полости рта характеризуется статистически значимым угнетением синтеза IgA и ростом уровня IgM, а также отсутствием изменений в содержании IgG. Поэтому наблюдаемая нами активация местного иммунитета может быть проявлением острого или хронического воспаления инфекционной, аллергической или аутоиммунной природы. В случае буллезной формы КПЛ эта активация является, по всей вероятности, результатом аутоиммунного процесса, направленного против тех или иных антигенных детерминант эпителиальных клеток кожи.

В целом в ротовой жидкости пациентов с буллезными поражениями СОР на фоне увеличения количества ИЛ-2 концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 была повышена по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), а рост уровня ФНО оказался статистически недостоверным, все это свидетельствует о напряженности иммунитета. Повышенный уровень ИЛ-2, с одной стороны, стимулирует синтез других

цитокинов, с другой — может активировать Т-регуляторные клетки, которые обладают выраженным иммуносупрессивным действием как напрямую, так и опосредованно, обуславливая истощение и дисрегуляцию иммунной системы, создавая, тем самым, благоприятные условия для дальнейшего развития заболевания. При этом наиболее значимым было повышение уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ), у пациентов которой выявлено низкое содержание ИЛ-2, а концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 находились на одном уровне.

В ротовой жидкости пациентов с буллезными поражениями СОР интересными оказались результаты определения количества иммуноглобулинов. Наблюдается отчетливая тенденция к увеличению концентрации IgM и снижению количества IgA, а также существенное, но статистически недостоверное усиление продукции IgG в сравнении с контрольной группой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования свидетельствуют о патогенетической роли провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в развитии буллезных заболеваний СОР, что необходимо учитывать при выборе методов лечения у данной категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. **Абрамова Е.С.** Сравнительная оценка эффективности комплексной терапии у больных с дисбактериозом слизистой оболочки рта: автореф. дис. ... к.м.н. — М., 2013. — 25 с.
2. **Летаева О.В.** Клинико-иммунологические особенности красного плоского лишая. — *Вестник Уральской медицинской академической науки.* — 2011; 2-1 (35): 168—9.
3. **Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Поройская А.В., Марымова Е.Б.** Иммунологические показатели ротовой жидкости больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая в полости рта на фоне комбинированного метода лечения. — *Волгоградский научно-медицинский журнал.* — 2018; 1: 25—9.
4. **Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С.** Бактерицидная активность ротовой жидкости в комплексной диагностике дисбиотических изменений слизистой оболочки рта. — *Стоматология.* — 2012; 3: 41—2.
5. **Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С.** Изменение микробной флоры при патологии слизистой оболочки рта. — *Стоматология.* — 2011; 6: 71—6.
6. **Abdel-Haq A., Kusnierz-Cabala B., Darczuk D., Sobuta E., Dumnicka P., Wojas-Pelc A., Chomyszyn-Gajewska M.** Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with Lichen planus and oral Lichen planus. — *J Oral Pathol Med.* — 2014; 43 (10): 734—9.
7. **Abbas A.K., Trotta E., R. Simeonov D., Marson A., Bluestone J.A.** Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. — *Sci Immunol.* — 2018; 3 (25), p. II: eaat1482.
8. **Aoyama Y., Nagai M., Kitajima Y.** Binding of pemphigus vulgaris IgG to antigens in desmosome core domains excludes immune complexes rather than directly splitting desmosomes. — *Br J Dermatol.* — 2010; 162 (5): 1049—55.
9. **Hayashi N., Kido J., Kido R., Wada C., Kataoka M., Shinohara Y., Nagata T.** Regulation of calprotectin expression by interleukin-1 $\alpha$  and transforming growth factor- $\beta$  in human gingival keratinocytes. — *J Periodontol Res.* — 2007; 42 (1): 1—7.
10. **Javor J., Chmurova N., Parnicka Z., Ferencik S., Grosse-Wilde H., Buc M., Svecova D.** TNF- $\alpha$  and IL-10 gene polymorphisms show a weak association with pemphigus vulgaris in the Slovak population. — *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2010; 24 (1): 65—8.
11. **Liao W., Lin J.X., Leonard W.J.** IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. — *Curr Opin Immunol.* — 2011; 23 (5): 598—604.
12. **Liu W.Z., He M.J., Long L., Mu D.L., Xu M.S., Xing X., Zeng X., Liao G., Dan H.X., Chen Q.M.** Interferon- $\gamma$  and interleukin-4 detected in serum and saliva from patients with oral lichen planus. — *Int J Oral Sci.* — 2014; 6 (1): 22—6.
13. **Saluja R., Kale A., Hallikerimath S.** Determination of levels of salivary IgA subclasses in patients with minor recurrent aphthous ulcer. — *J Oral Maxillofac Pathol.* — 2012; 16 (1): 49—53.
14. **Venugopal S.S., Murrell D.F.** Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. — *Immunol Allergy Clin North Am.* — 2012; 32 (2): 233—43.
15. **Wiesner J., Vilcinskas A.** Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. — *Virulence.* — 2010; 1 (5): 440—64.