

DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_112

[Е.А. Горбатова¹](#),

к.м.н., доцент кафедры стоматологии

[М.В. Козлова¹](#),д.м.н., профессор, зав. кафедрой
стоматологии[Е.С. Герштейн²](#),д.б.н., профессор лаборатории клинической
биохимии[Н.Е. Кушлинский²](#),академик РАН, д.м.н., профессор, зав.
лабораторией клинической биохимии[Л.С. Дзиковицкая¹](#),

к.м.н., доцент кафедры стоматологии

¹ ЦГМА, 121359, Москва, Россия² НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
115552, Москва, Россия

Антиген плоскоклеточной карциномы — биомаркер в определении прогноза плоского лишая полости рта

Реферат. Плоский лишай (ПЛ) относится к хроническим дерматозам с манифестацией на слизистой оболочке рта (СОР), в основе его клинических проявлений лежит нарушение баланса иммунной системы. Определение биомаркеров в крови и слюне позволяет обнаружить предикторы, имеющие клиническое значение в диагностике и оценке прогноза заболеваний СОР. Одним из таких маркеров считают антиген плоскоклеточной карциномы (SCC). В открытой литературе нет исследований концентрации SCC в смешанной слюне у пациентов с предопухольными состояниями СОР, что и определило цель данного исследования. **Материалы и методы.** Обследовали 47 женщин в возрасте 35—70 лет с клиническим диагнозом «плоский лишай СОР» (L43 по МКБ). В зависимости от формы ПЛ (с низкой и потенциальной возможностью опухолевой трансформации) и протокола лечения пациентов поделили на 3 группы: I — 10 человек с типичной формой плоского лишая СОР; II — 14 пациентов с экссудативно-гиперемическим ПЛ; III — 23 больных эрозивно-язвенной формой плоского лишая на слизистых оболочках рта. Местное лечение типичной и экссудативно-гиперемической форм ПЛ заключалось в применении ротовых ванночек масляного раствора природного происхождения на основе комплекса биологически активных веществ из семян тьквы. Пациентам с эрозивно-язвенной формой проявлений ПЛ добавляли полоскания рта раствором антисептика, аппликации мази ингибитора кальционеврина. Продолжительность курса терапии составила 2 недели. Мониторинг осуществляли на этапе диагностики, через 14 и 90 дней. При первом посещении и после лечения натошак собирали нестимулированную смешанную слюну и определяли концентрацию SCC методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** До лечения медианная концентрация SCC у пациентов I группы составила 468 мкг/мл ($Q_1-Q_3=299-505$ мкг/мл), что вдвое превышало показатель контрольной группы — 232 мкг/мл. Во II группе медиана концентрации SCC составила 489 мкг/мл ($Q_1-Q_3=293-784$ мкг/мл), в III группе — 527 мкг/мл ($Q_1-Q_3=260-1340$ мкг/мл). После лечения концентрации SCC снизилась до 365, 460 и 811 мкг/мл в I, II и III группе соответственно. **Обсуждение.** Содержание SCC имеет прямую связь с концентрацией интерлейкинов IL-4 и IL-13 в ротовой жидкости. Активация SCC-1 происходит за счет увеличения IL-4, который в свою очередь взаимодействует с тучными клетками, выделяющими TNF- α , вызывая разрушение базальных мембран клеток и развитие воспалительной реакции. Вторую форму SCC индуцирует IL-13, имеющий сходную биологическую активность с IL-4 и вырабатывающийся дифференцированными цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами и тучными клетками. Перечисленные иммунокомпетентные клетки присутствуют в активной фазе заболевания ПЛ. Кроме того, высокий уровень SCC может свидетельствовать о выраженности аллергического и аутоиммунного компонента в этиопатогенезе ПЛ. Динамика концентрации SCC в ротовой жидкости тесно связана со степенью выраженности воспалительных явлений СОР. Снижение концентрации SCC в смешанной слюне после лечения относительно исходных значений подтверждает длительный период ремиссии, а его увеличение, наоборот, указывает на рецидив заболевания через 90 дней. **Заключение.** На этапе диагностики концентрация SCC < 500 мкг/мл и ее снижение после лечения характерно для доброкачественного течения и восприимчивости к терапии. Концентрация SCC > 500 мкг/мл и ее увеличение свидетельствует о тяжелом рецидивирующем характере заболевания и низкой эффективности медикаментозной терапии. Определение концентрации SCC в ротовой жидкости расширяет область применения биомаркера в оценке прогноза, клинического течения и эффективности терапии плоского лишая СОР.

Ключевые слова: плоский лишай слизистой оболочки рта, биомаркеры ротовой жидкости, антиген плоскоклеточной карциномы

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Горбатова Е.А., Козлова М.В., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Дзиковицкая Л.С. Антиген плоскоклеточной карциномы — биомаркер в определении прогноза плоского лишая полости рта. — *Клиническая стоматология*. — 2022; 25 (3): 112—119. DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_112

[Е.А. Gorbatova¹](#),PhD in Medical sciences, associate professor
of the Dentistry Department

Squamous cell carcinoma antigen is a biomarker in determining the prognosis of lichen planus of the oral mucosa

M.V. Kozlova¹,

PhD in Medical Sciences, full professor
of the Dentistry Department

E.S. Gerstein²,

PhD in Biological Sciences, professor
of the Clinical biochemistry Laboratory

N.E. Kushlinskii²,

Academician of the Russian Academy
of Sciences, PhD in Medical Sciences, full
professor of Clinical biochemistry Laboratory

L.S. Dzikovitskaya¹,

PhD in Medical sciences, associate professor
of the Dentistry Department

¹ Central State Medical Academy
of Department of Presidential
affairs, 121359, Moscow, Russia

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, 115522, Moscow, Russia

FOR CITATION:

Gorbatova E.A., Kozlova M.V., Gerstein E.S., Kushlinskii N.E., Dzikovitskaya L.S. Squamous cell carcinoma antigen is a biomarker in determining the prognosis of lichen planus of the oral mucosa. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25 (3): 112—119 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_112

Abstract. Lichen planus refers to chronic dermatoses with manifestation on the oral mucosa, the clinical manifestations of which are based on a violation of the balance of the immune system. The determination of biomarkers in blood and saliva makes it possible to detect predictors of clinical significance in the diagnosis and assessment of the prognosis of diseases of the oral mucosa. Squamous cell carcinoma (SCC) antigen is considered one of these markers. There are no studies in the open literature on the concentration of SCC in mixed saliva in patients with precancerous conditions of the oral mucosa, which determined the purpose of this study. **Materials and methods.** 47 women aged 35—70 years with a clinical diagnosis of “lichen planus of the oral mucosa” (L43 according to ICD) were examined. Depending on the form of lichen planus (with a low and potential possibility of tumor transformation) and the treatment protocol, patients were divided into 3 groups: I — 10 patients with a typical form of lichen planus of the oral mucosa; II — 14 patients with exudative hyperemic lichen planus; III — 23 patients with erosive and ulcerative form of lichen planus on the mucous membranes of the mouth. Local treatment of typical and exudative hyperemic forms of lichen planus consisted in the use of oral baths of an oil solution of natural origin based on a complex of biologically active substances from pumpkin seeds. Patients with erosive and ulcerative form of lichen planus were added mouthwash with antiseptic solution, application of calcineurin inhibitor ointment. The duration of the course of therapy was 2 weeks. Monitoring was carried out at the diagnostic stage, after 14 and 90 days. At the first visit and after treatment, unstimulated mixed saliva was collected on an empty stomach and the concentration of SCC was determined by enzyme immunoassay. **Results.** Before treatment, the median SCC concentration in group I patients was 468 µg/mL (Q₁—Q₃=299—505 µg/mL), which was twice that in the control group 232 µg/mL. In group II, the median SCC concentration was 489 µg/mL (Q₁—Q₃=293—784 µg/mL) and in group III it was 527 µg/mL (Q₁—Q₃=260—1340 µg/mL). After treatment, SCC values decreased to 365, 460, and 811 µg/mL in groups I, II, and III, respectively. **Discussion.** The content of SCC has a direct relationship with the concentration of interleukins IL-4 and IL-13 in the oral fluid. Activation of SCC-1 occurs due to an increase in IL-4, which in turn interacts with mast cells that secrete TNF-α, which causes the destruction of the basal cell membranes and the development of an inflammatory reaction. The second form of SCC is induced by IL-13, which has similar biological activity to IL-4 and is produced by differentiated cytotoxic T-lymphocytes, activated B-lymphocytes and mast cells. These immunocompetent cells are present in the active phase of lichen planus disease. In addition, a high level of SCC may indicate the severity of an allergic and autoimmune component in the etiopathogenesis of lichen planus. The dynamics of SCC concentration in the oral fluid is closely related to the degree of severity of inflammatory phenomena of the oral mucosa. A decrease in the concentration of SCC in mixed saliva after treatment relative to the initial values of the marker confirms a long period of remission, and its increase, on the contrary, indicates a relapse of the disease after 90 days. **Conclusion.** At the diagnostic stage, the concentration of SCC <500 µg/ml and its decrease after treatment is characteristic of a benign course and susceptibility to therapy. The concentration of SCC >500 µg/ml and its increase indicates a severe recurrent nature of the disease and low effectiveness of drug therapy. Determination of SCC concentration in oral fluid expands the scope of biomarkers in assessing the prognosis, clinical course and effectiveness of therapy for lichen planus of the oral mucosa.

Key words: oral lichen planus, oral fluid biomarkers, squamous cell carcinoma antigen

ВВЕДЕНИЕ

Плоский лишай (ПЛ) относится к хроническим дерматозам и имеет проявления на слизистых оболочках рта (СОР) в виде папул с присоединением воспалительного процесса различной степени тяжести, составляет 35% среди заболеваний СОР [1, 2]. В настоящее время в этиопатогенезе ПЛ ведущим фактором считают иммунологическую реакцию гиперчувствительности замедленного типа, которая оказывает влияние на манифестацию и тесно связана с рецидивами заболевания [2]. Нарушение баланса иммунной системы лежит в основе клинических проявлений ПЛ [4—7]. При этом многие исследователи предполагают, что механизмы развития ПЛ связаны со снижением иммуносупрессии на фоне соматической патологии и, как следствие,

с выраженной гиперергической воспалительной реакцией [1—6].

Ю.Н. Перламутров и соавт. изучали цитокиновый профиль смешанной слюны пациентов с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами ПЛ, установили увеличение содержания интерлейкина-4 (IL-4) в 2 раза и доказали эффективность применения системной иммуносупрессивной терапии, на фоне которой уровень данного показателя возвращался к значениям группы контроля [7]. Ю.М. Федотова и соавт. у пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ выявили повышение концентрации IL-4 в ротовой жидкости на всех этапах наблюдения (от 3 до 365 дней) после терапии с включением биоадгезивного препарата, обладающего противовоспалительным действием [8].

По данным S.G. Fitzpatrick, длительное течение ПЛ приводит к нарушению регуляции роста клеток, появлению апоптических кератиноцитов, что проявляется в пролиферации кератопластических отложений, дисплазии эпителия СОР и в последующем развитии плоскоклеточного рака [9]. Следует отметить, что неопластическая трансформация как возможный исход ПЛ обосновала включение данного заболевания в классификацию предопухолевых состояний СОР [5, 9, 10].

Идентификация циркулирующих биологических маркеров в крови и слюне позволяет обнаружить предикторы, имеющие клиническое значение в диагностике и оценке прогноза заболеваний СОР, в том числе начальных стадий развития опухолей [11, 12]. Одним из таких онкомаркеров считают антиген плоскоклеточной карциномы (SCC), который представляет собой гликопротеин, подтип ассоциированного с опухолью антигена ТА-4, синтезируемый эпителиальными клетками слизистой оболочки [13–17]. В плазме крови выделяют две изоформы: SCC-Ag1 и SCC-Ag2. При этом IL-4 повышает синтез SCC-Ag 1-го типа, а IL-13 активирует продукцию SCC-Ag 2-го типа [14–18].

Динамическое исследование концентрации SCC-Ag служит для диагностики рака СОР, шейки матки, пищевода, легких со специфичностью более 80% и мониторинга реакции на лечение [19], а также для оценки прогноза выживаемости пациентов [20, 21]. Некоторые исследователи анализировали роль одно- и многофакторных статистических методов при анализе взаимосвязи увеличения SCC-Ag с риском развития рецидива, а также со своевременным выявлением метастазов во время лечения и установили значимую корреляцию [20–25]. Многофакторный анализ показал, что рецидив и низкая выживаемость пациентов при раке СОР и гортани характерны при превышении концентрации SCC-Ag ≥ 4 нг/мл [22–24]. Одновременно высокие уровни SCC-Ag ($\geq 2,0$ нг/мл) и С-реактивного белка ($\geq 5,0$ мг/л) служат статистически значимым маркером опухоли, наличия отдаленных метастазов и определяют выживаемость пациента на этапе диагностики рецидива [23]. Общее повышение содержания SCC-Ag и С-реактивного белка связано с распространенностью процесса и метастатическими факторами опухоли [19–25].

Слюна считается ультрафильтратом плазмы крови, что позволяет оценить биологические маркеры безопасным неинвазивным методом [26, 27]. Ротовая жидкость омывает элементы пораженных СОР и содержит определенные биомаркеры, что может быть использовано в мониторинге заболевания [26–28].

В открытой литературе мы не нашли исследований концентрации SCC в смешанной слюне у пациентов с предопухолевыми состояниями СОР, это и определило **цель исследования** — оценку концентрации антигена плоскоклеточной карциномы в образцах смешанной слюны пациентов с различными формами ПЛ на этапах диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2019–2021 гг. обследовали 47 женщин в возрасте 35–70 лет с клиническим диагнозом «плоский лишай СОР» (L43 по МКБ). В зависимости от формы ПЛ (с низкой и потенциальной возможностью опухолевой трансформации) и протокола лечения пациентов поделили на III группы:

- I — 10 человек с типичной формой плоского лишая СОР;
- II — 14 пациентов с экссудативно-гиперемическим ПЛ;
- III — 23 больных эрозивно-язвенной формой плоского лишая на слизистых оболочках рта.

Для участия в исследовании исключали лиц с прочими заболеваниями СОР: инфекционными, аллергическими, доброкачественными опухолями, лейкоплакией. В контрольную группу включили 19 пациенток в возрасте 45–65 лет без поражений СОР.

Стандартными методами проводили сбор жалоб и анамнеза заболевания, при внешнем осмотре акцентировали внимание на состоянии кожных покровов, красной каймы губ, лимфатических узлов региональной области. В полости рта описывали статус слизистой оболочки губ, щек, твердого и мягкого нёба, десен, а также зубов. Выявляли причины хронической травмы (острые края разрушенных и дистопированных зубов, пломб, ортопедических конструкций).

Всем пациентам рекомендовали исключить острые, кислые, пряные продукты и соблюдать температурный режим приема пищи, осуществляли профессиональную гигиену, устраняли травмирующие факторы, проводили замену некачественных пломб, ортопедических конструкций. Каждому обследуемому с учетом соматической патологии составляли комплексный индивидуальный план лечения с назначениями врачей смежных специальностей (дерматолога, невролога, терапевта, гастроэнтеролога, кардиолога), ориентированный на патогенетические звенья ПЛ. В курс терапии обязательно включали назначение антиоксидантов, седативных средств, витаминов.

Местное лечение типичной и экссудативно-гиперемической форм ПЛ заключалось в применении ротовых ванночек масляного раствора природного происхождения на основе комплекса биологически активных веществ из семян тыквы с противовоспалительными, регенерирующими, метаболическими, антиоксидантными свойствами по 1 столовой ложке, 1 минуту, 2 раза в день после еды. Пациентам с эрозивно-язвенной формой проявлений ПЛ добавляли полоскания рта раствором антисептика 10–15 мл, 3–4 раза в день, аппликации мази ингибитора кальционеврина, синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов на морфологические элементы СОР по 10–15 минут, 2 раз в день [2, 29]. Продолжительность курса терапии составила 2 недели. Мониторинг осуществляли на этапе диагностики, через 14 и 90 дней.

При первом посещении и после лечения натошак собирали нестимулированную смешанную слюну. В ротовой жидкости определяли концентрацию SCC методом

иммуноферментного анализа с использованием наборов CanAg SCC EIA (Fujirebio Diagnostics, Швеция) по инструкции производителя. В связи с высокой концентрацией SCC в слюне, выявленной в первичных исследованиях, пробы предварительно разводили 100-кратно сывороткой крови с известным низким содержанием SCC, которое учитывали при последующих расчетах.

При статистической обработке результатов для межгрупповых сравнений использовали непараметрические методы Манна—Уитни (*U*-тест) и парный тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе на этапе диагностики по переходной складке, линии смыкания зубов в дистальных отделах рта, ретромолярной области на неизменной СО отмечали серовато-белые папулы, шероховатые, выступающие над неизменной в цвете слизистой при типичной форме (рис. 1); на гиперемизированной и отечной СО — во II группе (рис. 2). В III группе (эрозивно-язвенная форма ПЛ) при обследовании в дистальных отделах рта диагностировали сливающиеся эрозии неправильной формы, покрытые фибринозным налетом, при пальпации болезненные, мягкоэластической консистенции и серовато-белые папулы, шероховатые, возвышающиеся над гиперемизированной поверхностью СО (рис. 3).

При первом посещении у пациентов I группы с типичным ПЛ определено превышение медианной концентрации SCC ротовой жидкости, ее значение составило 468 мкг/мл (299—505 мкг/мл в 1-м и 3-м квантиле) и статистически значимо вдвое превышало соответствующий показатель в контроле (232 мкг/мл; $p = 0,055$).

У пациентов с экссудативно-гиперемическим ПЛ (II группа) медиана концентрации SCC в смешанной слюне до лечения составила 489 мкг/мл и превышала контрольный уровень более чем в 2 раза. При этом

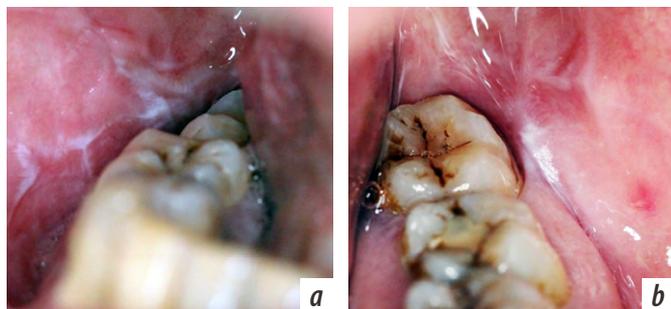


Рис. 1. Клинические проявления типичной формы ПЛ до лечения: а) серовато-белые папулы выступают над поверхностью бледно-розовой слизистой щеки в ретромолярной области справа; б) серовато-белые папулы выступают над бледно-розовой слизистой щеки в ретромолярной области слева

Fig. 1. Clinical manifestations of a typical form of lichen planus before treatment: a) grayish-white papules protrude above the surface of the pale pink cheek mucosa in the retromolar region on the right; b) grayish-white papules protrude above the pale pink cheek mucosa in the retromolar region on the left

концентрации SCC при типичной и экссудативно-гиперемической форме ПЛ практически не различались.

Статистически значимое увеличение концентрации SCC в слюне до лечения отмечено у больных III группы (эрозивно-язвенная форма) по сравнению с контролем,

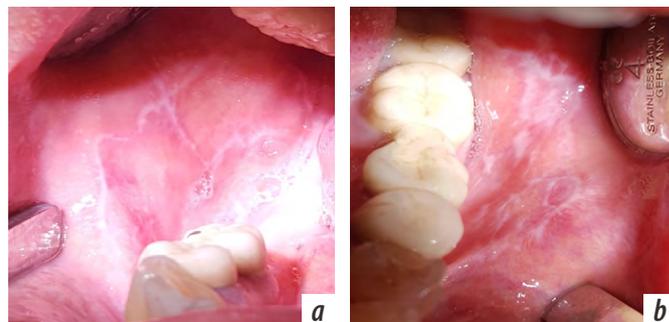


Рис. 2. Клинические проявления экссудативно-гиперемической формы ПЛ до лечения: а) на гиперемизированной слизистой щеки справа по линии смыкания зубов и в ретромолярной области серо-белого цвета папулы в виде кольцевого рисунка выступают над поверхностью; б) на гиперемизированной слизистой оболочке щеки слева по линии смыкания зубов серо-белого цвета папулы в виде кольцевого рисунка выступают над поверхностью

Fig. 2. Clinical manifestations of the exudative hyperemic form of lichen planus before treatment: a) on hyperemic mucous membrane of cheek on the right along the line of teeth closure and in the retromolar region, gray-white papules in the form of a ring pattern protrude above the surface; b) on hyperemic mucous membrane of cheek on the left along the line of teeth closure, gray-white papules in the form of a ring pattern protrude above the surface

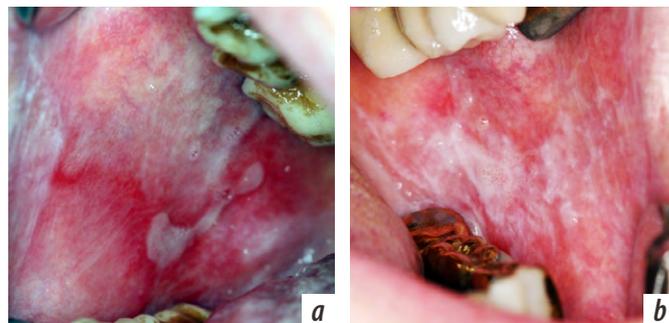


Рис. 3. Клинические проявления эрозивно-язвенной формы ПЛ до лечения: а) на гиперемизированной СО щек по линии смыкания зубов справа и в ретромолярной области диагностированы серовато-белые папулы, выступающие над поверхностью слизистой, сливающиеся эрозии, неправильной формы, покрытые фибринозным налетом; б) на гиперемизированной слизистой щек по линии смыкания зубов слева и в ретромолярной области диагностированы серовато-белые папулы, выступающие над поверхностью слизистой, сливающиеся эрозии, неправильной формы, покрытые фибринозным налетом. Эрозии соприкасаются с поверхностью искусственных коронок с напылением нитрида титана

Fig. 3. Clinical manifestations of erosive-ulcerative form of lichen planus before treatment: a) grayish-white papules protruding above the surface of the mucous membrane, merging erosions, irregular shape, covered with fibrinous plaque were diagnosed on the hyperemic mucous membrane of the cheeks along the line of teeth closure on the right and in the retromolar region; b) grayish-white papules protruding above the surface of the mucous membrane, merging erosions, irregular shape, covered with fibrinous plaque were diagnosed on the hyperemic mucous membrane of the cheeks along the line of teeth closure on the left and in the retromolar region. Erosions come into contact with the surface of artificial crowns coated with titanium nitride

медианы маркера составили 527 и 232 мкг/мл соответственно ($p=0,01$; табл. 1).

После лечебных мероприятий концентрация SCC в ротовой жидкости снизилась у всех пациентов с типичными проявлениями ПЛ (I группа) и у 2/3 больных экссудативно-гиперемической формой (II группа; табл. 2). Клинический осмотр через 90 дней выявил отсутствие рецидива заболевания у данных больных ПЛ (рис. 4, 5).

У 33% пациентов II группы после лечения констатировали увеличение SCC, показатель находился в пределах верхних границ (738 мкг/мл), а при контрольном осмотре у них наблюдали отек и гиперемию слизистой.

В III группе после лечения (рис. 6) у 80% пациентов установлено выраженное повышение концентрации SCC в смешанной слюне по сравнению с исходным показателем. Медиана концентрации маркера увеличилась до 811 мкг/мл, при этом верхний предел значений SCC

Таблица 1. Содержание SCC в ротовой жидкости пациентов с различными формами ПЛ и в контроле до лечения

Table 1. SCC content in the oral fluid of patients with various forms of lichen planus and in control before treatment

Группа	Паци- ентов	SCC, мкг/мл		
		min–max	медиана	Q ₁ –Q ₃
I (типичная форма)	10	36–784	468*	299–505
II (экссудативно-гиперемическая)	14	36,5–917	489*	293–784
III (эрозивно-язвенная)	23	219–2264	527**	260–1340
Контроль	19	97,8–985	232	119–479

*Примечание. Статистически достоверно значимое отличие от контрольной группы по U-тесту: * – $p=0,05$, ** – $p=0,01$.*

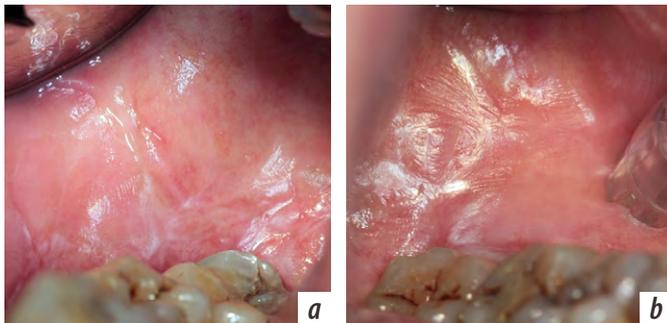


Рис. 4. Клинические проявления типичной формы ПЛ после лечения, через 14 дней: а) серовато-белые папулы на бледно-розовой слизистой щеки в ретромолярной области справа; б) серовато-белые папулы на бледно-розовой слизистой щеки в ретромолярной области слева

Fig. 4. Clinical manifestations of a typical form of lichen planus after treatment, 14 days later: a) grayish-white papules on the pale pink cheek mucosa in the retromolar region on the right; b) grayish-white papules on the pale pink cheek mucosa in the retromolar region on the left

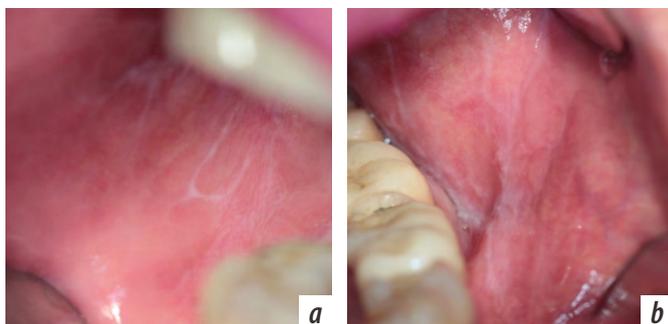


Рис. 5. Клинические проявления экссудативно-гиперемической формы ПЛ после лечения (14 дней): а) бледно-розовой слизистой щеки справа по линии смыкания зубов и в ретромолярной области серо-белого цвета папулы в виде кольцевого рисунка; б) бледно-розовой слизистой щеки слева по линии смыкания зубов серо-белого цвета папулы в виде кольцевого рисунка

Fig. 5. Clinical manifestations of the exudative hyperemic form of lichen planus after treatment, 14 days later: a) pale pink mucous membrane of the cheek on the right along the line of teeth closure and in the retromolar region of gray-white papules in the form of a ring pattern; b) pale pink mucous membrane of the cheek on the left along the line of teeth closure of gray-white papules in the form of a ring pattern

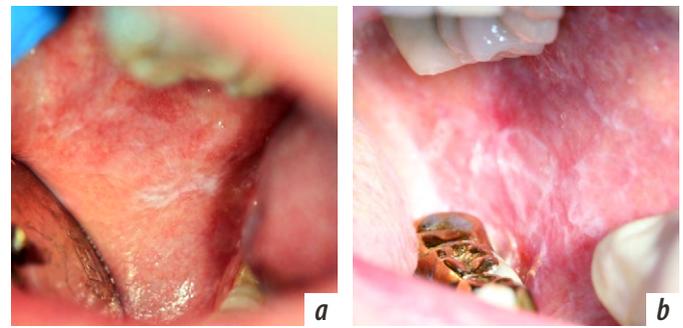


Рис. 6. Клинические проявления эрозивно-язвенной формы ПЛ после лечения (через 14 дней): а) на бледно-розовой слизистой щеки справа по линии смыкания зубов и в ретромолярной области серо-белого цвета папулы; б) на слизистой щеки слева серовато-белые папулы, выступающие над поверхностью, сохраняются участки гиперемии

Fig. 6. Clinical manifestations of erosive-ulcerative form of lichen planus after treatment, 14 days later: a) on the pale pink mucous membrane of the cheek on the right along the line of teeth closure and in the retromolar region, gray-white papules; b) on the mucous membrane of the cheek on the left grayish-white papules protruding above the surface, areas of hyperemia remain



Рис. 7. Клинические проявления обострения эрозивно-язвенной формы ПЛ через 90 дней: а) на гиперемированной СО щек по линии смыкания зубов справа серовато-белые папулы, полигональная эрозия, покрытая фибриновым налетом; б) по переходной складке слева эрозия, на СО щеки по линии смыкания зубов серовато-белые папулы

Fig. 7. Exacerbation manifestations of erosive-ulcerative form of lichen planus after 90 days: a) on the hyperemic mucous membrane of the cheeks along the line of teeth closure on the right, grayish-white papules, polygonal erosion, covered with fibrinous plaque; b) erosion along the transitional fold on the left, grayish-white papules on the cheek mucosa along the line of teeth closure

Таблица 2. Содержание SCC в ротовой жидкости пациентов с различными формами ПЛ после лечения

Table 2. SCC content in the oral fluid of patients with various forms of lichen planus after treatment

Группа	Паци- ентов	SCC, мкг/мл		
		min–max	медиана	Q ₁ –Q ₃
I (типичная форма)	10	32–698	365*	191–569
II (экссудативно-гиперемическая)	14	323–738	460*	345–690
III (эрозивно-язвенная)	23	269–2697	811*	360–908

Примечание. * — статистически достоверно значимое отличие от контрольной группы и по сравнению с показателем до лечения по U-тесту ($p=0,01$) и тесту Вилкоксона ($p=0,08$).

составил 2697 мкг/мл ($p=0,08$). Через 90 дней у данных больных наблюдали обострение ПЛ с появлением жалоб на жжение и боль при приеме пищи (рис. 7), а также эрозии на гиперемированной, отечной СО. В то же время у оставшихся 20% больных регистрировали снижение концентрации SCC до 269 мкг/мл и в течение всего периода наблюдения обострения заболевания не отмечали.

Таким образом, до лечения концентрация SCC в смешанной слюне менее 500 мкг/мл (489 мкг/мл) и снижение концентрации маркера после лечения характерно для доброкачественного течения и восприимчивости к терапии. Концентрация SCC свыше 500 мкг/мл (527 мкг/мл) и ее рост после лечебного курса свидетельствует о тяжелом рецидивирующем характере ПЛ и малой эффективности назначенных медикаментозных препаратов (заявка на патент 2022114064).

ОБСУЖДЕНИЕ

Превышение уровня SCC в смешанной слюне относительно первоначального после лечения у 33% больных с экссудативно-гиперемической и 80% с эрозивно-язвенной формами ПЛ (показатели маркера находились в верхних пределах значений) указывало на выраженные клинические проявления заболевания через 90 дней.

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Содержание SCC имеет прямую связь с концентрацией интерлейкинов IL-4 и IL-13 в ротовой жидкости [18]. Активация SCC-1 происходит за счет увеличения IL-4, который в свою очередь взаимодействует с тучными клетками, выделяющими TNF- α , что вызывает разрушение базальных мембран клеток и развитие воспалительной реакции. Вторую форму SCC индуцирует IL-13, имеющий сходную биологическую активность с IL-4 и вырабатываемый дифференцированными

цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами и тучными клетками. Перечисленные иммунокомпетентные клетки присутствуют в активной фазе заболевания ПЛ [1, 2, 4, 5, 7, 8]. Кроме того, высокий уровень SCC может свидетельствовать о выраженности аллергического и аутоиммунного компонента в этиопатогенезе ПЛ [27]. Таким образом, динамика концентрации SCC в ротовой жидкости тесно связана со степенью выраженности воспалительных явлений СОР.

Снижение концентрации SCC в смешанной слюне после лечения относительно исходных значений маркера подтверждает длительный период ремиссии, а его увеличение, наоборот, указывает на рецидив заболевания через 90 дней.

Выявленная тенденция обосновывает необходимость системного применения иммуносупрессивных препаратов (внутримышечно или перорально) как патогенетической терапии, направленной на блокирование цитотоксических реакций [2, 7, 29]. Включение в схему лечения только местных иммуностропных средств частично снимает воспалительный процесс СОР [4, 7, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ПЛ превышение уровня антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в смешанной слюне после лечения относительно начального указывает на выраженные клинические проявления заболевания через 90 дней, снижение концентрации SCC после лечения подтверждает длительный период ремиссии. Для доброкачественного течения ПЛ и восприимчивости к терапии характерны концентрация SCC в смешанной слюне менее 500 мкг/мл до лечения и снижение показателей маркера после. Концентрация SCC свыше 500 мкг/мл и ее рост после лечебного курса свидетельствует о тяжелом рецидивирующем характере ПЛ и малой эффективности назначенных медикаментозных препаратов.

Таким образом, исследование показателя антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в ротовой жидкости расширяет область применения биомаркера как предиктора в определении течения и эффективности терапии плоского лишая СОР.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 06.06.2022 **Принята в печать:** 15.07.2022

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 06.06.2022 **Accepted:** 15.07.2022

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Антонов А.Р., Тихонова Е.В., Начаров Ю.В., Немчанинова О.Б. Модификация цитокинового профиля у больных красным плоским лишаем реферон-ес-липидом. — *Фундаментальные исследования.* — 2006; 9: 55

[Antonov A.R., Tihonova E.V., Nacharov Yu.V., Nemchaninova O.B. Cytokine profile modification by reaferon-es-lipintom of the patients with lichen acuminatus. — *Fundamental research.* — 2006; 9: 55 (In Russ.). [eLibrary ID: 10435686](#)

2. Гилева О.С., Кошкин С.В., Либик Т.В., Городилова Е.А., Халывина И.Н. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай. — *Пародонтология*. — 2017; 3 (84): 9—14
[Gileva O.S., Koshkin S.V., Libik T.V., Gorodilova E.A., Khalyavina I.N. Periodontal aspects of oral mucosal diseases: lichen planus. — *Parodontologiya*. — 2017; 3 (84): 9—14 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 30060549](#)
3. Федотова К.Ю., Жукова О.В., Круглова Л.С., Пташинский Р.И. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения. — *Клиническая дерматология и венерология*. — 2014; 6: 9—20
[Fedotova K.Iu., Zhukova O.V., Kruglova L.S., Ptashinskii R.I. Lichen ruber planus: etiology, pathogenesis, clinical entities, histological pattern and the main treatment principles. — *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. — 2014; 6: 9—20 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 23047241](#)
4. Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г., Васильева Е.С., Кубылинский А.А., Шемшук М.И., Медведева А.С. Клинико-иммунологические аспекты красного плоского лишая. — *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2015; 1: 18—21
[Udzhukhu V.Yu., Korotky N.G., Vasilyeva E.S., Kubylinsky A.A., Shemshuk M.I., Medvedeva A.S. Clinical immunological aspects of lichen planus development. — *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. — 2015; 1: 18—21 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 22968821](#)
5. Тарасенко С.В., Шатохин А.И., Умбетова К.Т., Степанов М.А. Т-клеточное звено иммунитета в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта. — *Стоматология*. — 2014; 1: 60—63
[Tarasenko S.V., Shatokhin A.I., Umbetova K.T., Stepanov M.A. T-cells immunity in oral lichen planus pathogenesis. — *Stomatology*. — 2014; 1: 60—63 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 21218166](#)
6. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение. — *Казанский медицинский журнал*. — 2014; 5: 680—687
[Chuykin S.V., Akmalova G.M. Oral mucosa lichen planus: clinical forms, treatment. — *Kazan Medical Journal*. — 2014; 5: 680—687 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 22255377](#)
7. Перламутров Ю.Н., Глазкова Ю.П., Терещенко А.В., Виха Г.В. Оценка эффективности и переносимости иммуносупрессивной терапии в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. — *Клиническая дерматология и венерология*. — 2010; 4: 40—44
[Perlamutrov Iu.N., Glazkova Iu.P., Tereshchenko A.V., Vikha G.V. Evaluation of efficiency and tolerability of immunosuppressive therapy for the combined treatment of lichen rubber planus affecting oral cavity mucosa. — *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. — 2010; 4: 40—44 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 19011069](#)
8. Федотова Ю.М., Фирсова И.В., Македонова Ю.А., Поройский С.В., Михальченко В.Ф. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения современных биоадгезивных препаратов в схеме комплексного лечения красного плоского лишая. — *Современные проблемы науки и образования*. — 2018; 3: 24
[Fedotova Y.M., Firsova I.V., Makedonova Y.A., Poroyskiy S.V., Mikhalkchenko V.F. Clinical and immunological estimation of efficiency of application of modern bioadhesive preparations in the scheme of integrated treatment of red plane. — *Modern Problems of Science and Education*. — 2018; 3: 24 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 35166837](#)
9. Fitzpatrick S.G., Hirsch S.A., Gordon S.C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. — *J Am Dent Assoc*. — 2014; 145 (1): 45—56. [PMID: 24379329](#)
10. Sugerma P.B., Savage N.W., Walsh L.J., Zhao Z.Z., Zhou X.J., Khan A., Seymour G.J., Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. — *Crit Rev Oral Biol Med*. — 2002; 13 (4): 350—65. [PMID: 12191961](#)
11. Agha-Hosseini F., Khalili M., Rohani B. Immunohistochemistry analysis of P53 and Ki-67 proteins in oral lichen planus and normal oral mucosa. — *Iranian Journal of Public Health*. — 2009; 38 (2): 37—43.
12. Kotowicz B., Fuksiewicz M., Jonska-Gmyrek J., Bidzinski M., Kowalska M. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease. — *Tumour Biol*. — 2016; 37 (1): 1271—8. [PMID: 26289850](#)
13. Chen I.H., Liao C.T., Wang H.M., Huang J.J., Kang C.J., Huang S.F. Using SCC antigen and CRP levels as prognostic biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. — *PLoS One*. — 2014; 9 (7): e103265. [PMID: 25061977](#)
14. Ryu H.K., Baek J.S., Kang W.D., Kim S.M. The prognostic value of squamous cell carcinoma antigen for predicting tumor recurrence in cervical squamous cell carcinoma patients. — *Obstet Gynecol Sci*. — 2015; 58 (5): 368—76. [PMID: 26430661](#)
15. Lekskul N., Charakorn C., Lertkhachonsuk A.A., Rattanasiri S., Israngura Na Ayudhya N. The Level of Squamous Cell Carcinoma Antigen and Lymph Node Metastasis in Locally Advanced Cervical Cancer. — *Asian Pac J Cancer Prev*. — 2015; 16 (11): 4719—22. [PMID: 26107230](#)
16. Yoon S.M., Shin K.H., Kim J.Y., Seo S.S., Park S.Y., Moon S.H., Cho K.H. Use of serum squamous cell carcinoma antigen for follow-up monitoring of cervical cancer patients who were treated by concurrent chemoradiotherapy. — *Radiat Oncol*. — 2010; 5: 78. [PMID: 20840788](#)
17. Boldrup L., Troiano G., Gu X., Coates P., Fåhraeus R., Wilms T., Norberg-Spaak L., Wang L., Nylander K. Evidence that circulating proteins are more promising than miRNAs for identification of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. — *Oncotarget*. — 2017; 8 (61): 103437—103448. [PMID: 29262574](#)
18. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., Нема М.А., Иванов В.А. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм. — *Пульмонология*. — 2010; 3: 113—119
[Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Ivanov V.A. Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism. — *Russian Pulmonology*. — 2010; 3: 113—119 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 14932287](#)
19. Liu Z., Shi H. Prognostic Role of Squamous Cell Carcinoma Antigen in Cervical Cancer: A Meta-analysis. — *Dis Markers*. — 2019; 2019: 6710352. [PMID: 31275450](#)
20. Imai R., Takenaka Y., Yasui T., Nakahara S., Yamamoto Y., Hanamoto A., Takemoto N., Fukusumi T., Cho H., Yamamoto M.,

- Inohara H. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with head and neck cancer. — *Acta Otolaryngol.* — 2015; 135 (3): 295—301. [PMID: 25622661](#)
21. Choi K.H., Yu M., Jeong S., Lee J.H. Can serial evaluation of serum SCC-Ag-level predict tumor recurrence and patient survival in squamous-cell carcinoma of uterine cervix treated with definitive chemoradiotherapy? A multi-institutional analysis. — *Int J Clin Oncol.* — 2020; 25 (7): 1405—1411. [PMID: 32221801](#)
22. D.E. Paz D., Young C.K., Chien H.T., Tsao C.K., Fok C.C., Fan K.H., Liao C.T., Wang H.M., Kang C.J., Chang J.T., Huang S.F. Prognostic roles of SCC antigen, CRP and CYFRA 21-1 in oral cavity squamous cell carcinoma. — *Anticancer Res.* — 2019; 39 (4): 2025—2033. [PMID: 30952746](#)
23. Charakorn C., Thadanipon K., Chaijindaratana S., Rattanasiri S., Numthavaj P., Thakkinstian A. The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. — *Gynecol Oncol.* — 2018; 150 (1): 190—200. [PMID: 29606483](#)
24. Travassos D.C., Fernandes D., Massucato E.M.S., Navarro C.M., Bufalino A. Squamous cell carcinoma antigen as a prognostic marker and its correlation with clinicopathological features in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. — *J Oral Pathol Med.* — 2018; 47 (1): 3—10. [PMID: 28600896](#)
25. Smriti K., Pai K.M., Ravindranath V., Gadicherla S., Pentapati K.C. Salivary Glucose as a Diagnostic Marker for Diabetes Mellitus. — *J Diabetes Sci Technol.* — 2016; 10 (4): 991—992. [PMID: 26961976](#)
26. Gutiérrez-Corrales A., Campano-Cuevas E., Castillo-Dalí G., Torres-Lagares D., Gutiérrez-Pérez J.L. Ability of salivary biomarkers in the prognostic of systemic and buccal inflammation. — *J Clin Exp Dent.* — 2017; 9 (5): e716-e722. [PMID: 28512552](#)
27. Hema Shree K., Ramani P., Sherlin H., Sukumaran G., Jeyaraj G., Don K.R., Santhanam A., Ramasubramanian A., Sundar R. Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma — a systematic review with meta analysis. — *Pathol Oncol Res.* — 2019; 25 (2): 447—453. [PMID: 30712193](#)
28. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Корреляционные взаимосвязи состава слюны и плазмы крови в норме. — *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2018; 8: 477—482
[Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K. Correlation interrelations between the composition of saliva and blood plasma in norm. — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* — 2018; 8: 477—482 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 35785230](#)
29. Al Johani K.A., Hegarty A.M., Porter S.R., Fedele S. Calcineurin inhibitors in oral medicine. — *J Am Acad Dermatol.* — 2009; 61 (5): 829—40. [PMID: 19836643](#)