

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

(обзор литературы)



Ронь Г.И.

д.м.н., профессор,
зав. кафедрой
терапевтической
стоматологии ГОУ ВПО
УГМА, г. Екатеринбург,
ugma-zub@yandex.ru



Епишова А.А.

к.м.н, ассистент кафедры
терапевтической
стоматологии
ГОУ ВПО УГМА,
г. Екатеринбург,
ugma-zub@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

На основании обзора литературных источников проанализированы причины и механизмы развития красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Особое внимание уделено иммунологическим аспектам в развитии патологического процесса. Большинство авторов склоняются к изменениям в иммунной системе, приводящим к возникновению заболевания.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая оболочка рта, иммунитет.

MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF LICHEN RUBER PLANUS OF THE ORAL MUCOSA (REVIEW)

Ron G. I., Epishova A.A.

THE SUMMARY

Based on the review of the literature analyzes the causes and mechanisms of development of lichen ruber planus of the oral mucosa. Particular attention is paid to the immunological aspects in the development of pathological process. Most authors are inclined to changes in the immune system, leading to disease.

Keywords: lichen planus, oral mucosa, the immune system.

В настоящее время проводятся углубленные исследования ученых по вопросу этиологии и патогенеза красного плоского лишая. Чаще всего обращается внимание на роль иммунитета в развитии заболевания. Не все результаты проводимых исследований доступны практикующим врачам. Поэтому мы представляем анализ литературы по этому вопросу.

Красный плоский лишай – узелковое хроническое заболевание, возникающее на коже и слизистых оболочках. В литературе имеются многочисленные описания поражения половых органов, пищевода, прямой кишки, слизистой оболочки рта и красной каймы губ. Заболевание может сопровождаться рубцово-атрофическим облысением, поражением костей в виде трещины, с истончением их вплоть до отторжения.

Изолированное поражение слизистой оболочки рта отмечают в 70% случаев. Наиболее часто процесс развивается на слизистой щек, языка, в ретромолярной области, десне, губах, очень редко в области дна полости рта и неба.

Чаще болеют женщины в возрасте 50–60 лет, но заболевание может встречаться также в молодом и детском возрасте.

За последние годы в изучении КПЛ СОПР достигнуты определенные успехи. Уточнены некоторые причинные факторы заболевания, включающие влияние соматической патологии на формирование патологического процесса; установлена связь КПЛ с некоторыми профессиональными вредностями, воздействиями лекарственных веществ и пломбировочных материалов; отражены аспекты сочетания КПЛ СОПР с другими дерматозами и возможность трансформации отдельных форм заболевания в онкогенные. Наиболее распространенными концепциями развития КПЛ являются: иммунологическая, наследственная, вирусная, нейрогенная, эндокринная и пр.

В последние годы КПЛ связывают с нарушением аутоиммунных механизмов [7, 10]. В инициации данного заболевания существенная роль принадлежит клеткам Лангерганса. В результате активации эти клетки приобретают способность представлять Т-клеткам аутоантигены и продуцировать ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) и ряд других. Последние вызывают синтез на клетках эндотелия молекул адгезии (ICAM-1), способствующих миграции нейтрофилов и лимфоцитов в пораженный участок, и активируют продукцию Th1-лимфоцитами другого провоспалительного цитокина – γ -интерферона (γ -ИФН). При изучении γ -ИФН содержащих клеток выявилось, что процент лимфоцитов и CD3⁺ – лимфоцитов, содержащих этот цитокин, значительно повышен у больных КПЛ [9]. В свою очередь все это ведет к инфильтрации пораженного участка кожи или

слизистой оболочки Т-лимфоцитами, прилипанию их к кератиноцитам и разрушению последних [16, 20].

На ранних этапах заболевания в пораженных участках преобладают Т-клетки $CD4^+$, на поздних – $CD8^+$ (12,15 De Panfilis G. 1998). Большую роль в этиопатогенезе КПЛ играют и сами кератиноциты: после активации они продуцируют провоспалительные цитокины в значительно большем количестве, чем мононуклеарные клетки, инфильтрирующие пораженные ткани [19, 20]. В конечном счете КПЛ можно отнести к таким аутоиммунным процессам, в этиопатогенезе которых главная роль принадлежит Th1-клеткам (воспалительным Т-хелперам $CD4^+$), вызывающим воспалительный процесс типа гиперчувствительности замедленного типа [18]. Как известно, главным маркерным цитокином этой популяции клеток является γ -ИФН [13], который, как уже указывалось, в значительной степени опосредует имеющиеся при КПЛ иммунопатологические явления.

Придавая ведущее значение иммунологическим нарушениям в формировании патологического процесса, необходимо отметить участие биогенных аминов и простагландинов, особенно на ранних этапах возникновения морфологических признаков болезни. Под влиянием провоцирующих факторов риска (психоэмоциональный стресс, травма в широком смысле слова – механическая, химическая, медикаментозная; эндокринные и метаболические нарушения) повышается чувствительность и восприимчивость клеточных элементов кожи к патогенному действию антигенов и киллеров, увеличивается уровень адреналина в крови и тканях, что способствует усилению активности гистидиндекарбоксилазы (анафилактического фермента), приводящему к повышенному освобождению гистамина, содержание которого в коже, по нашим данным, увеличено в 1,5–2 раза. Уровни серотонина и брадикинина возрастают в 0,75 раза, что обуславливает повышение проницаемости сосудистой стенки и появление клинических признаков заболевания [4, 8].

Известно, что иммунные нарушения контролируются генетическими механизмами. В настоящее время накоплены данные о наследственной предрасположенности к красному плоскому лишая. Имеются положительные корреляции между красным плоским лишаем и частотой определенных антигенов гистосовместимости – системы HLA. Предполагают, что предрасположенность к возникновению КПЛ больше при наличии антигенов HLA класса DR–1 [17]. В литературе описаны случаи, когда КПЛ поражались целые семьи [14]. Генетическая предрасположенность находит свое подтверждение в сочетании КПЛ с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. Связь эрозивно-язвенной формы КПЛ с сахарным диабетом и гипертонической болезнью не является простым сочетанием симптомов. В клиническую

практику оно вошло под названием синдрома Гриншпана, который еще в 1963 году подчеркивал, что течение КПЛ зависит от течения сахарного диабета и гипертонии, т.е. эпителизация эрозий наступала только после нормализации уровня сахара в крови и кровяного давления.

Более поздними исследователями установлено, что сахарный диабет и гипертоническая болезнь являются своеобразной диэнцефальной патологией, представляющей собой порочный круг: гипертония в сосудистой системе поджелудочной железы способствует развитию сахарного диабета, который, в свою очередь, усугубляет корково-диэнцефальные расстройства, лежащие в основе гипертонической болезни [4].

Клиническая картина и течение КПЛ на слизистой оболочке полости рта имеют существенные отличия от проявления его на коже, что обусловлено особенностями строения слизистой оболочки, а также специфичностью биологических и физико-химических процессов в полости рта.

Эпителий слизистой оболочки рта служит важнейшим барьером на пути поступления в организм антигенов, аллергенов и канцерогенов, а также областью вероятного внедрения микроорганизмов. Он постоянно подвергается механическому травмированию, воздействию широкого спектра температур и значений pH, раздражающих и повреждающих веществ. В обеспечении барьерных свойств эпителия слизистой оболочки рта активное участие принимают расположенные в нем клетки Лангерганса, которые составляют около 2% его клеточной популяции [11]. Клетки Лангерганса обладают выраженной способностью инициировать иммунные реакции, стимулируя Т-лимфоциты, и могут участвовать в индукции и поддержании аллергических реакций и воспаления [3]. Нарушение барьерной функции эпителия приводит к развитию различных патологических процессов.

Поддержание целостности и барьерных свойств эпителия обеспечивается сочетанием взаимоуравновешенных и протекающих одновременно процессов. Это регенерация – непрерывное образование клеток в базальном слое эпителия благодаря делению малодифференцированных предшественников; дифференцировка – изменение морфофункциональных характеристик клеток одновременно с их смещением в вышележащие слои; десквамация – удаление с поверхности эпителия клеток, поврежденных и содержащих на своей поверхности микробы. Цитологический анализ отпечатков с пораженных зон дает ценную информацию о морфофункциональном состоянии слизистой оболочки рта при различных ее поражениях. При КПЛ цитологическое исследование выявляет большое количество лимфоцитов в участке поражения, множество активированных макрофагов;

реже встречаются В-лимфоциты и плазматические клетки: обнаруживается значительное число клеток Лангерганса. Ядра базальных клеток содержат множество инвагинатов. Ядра шиповатых клеток полиморфны, среди шиповатых клеток встречаются лейкоциты. Отмечается дегрануляция тучных клеток [12].

Микрофлора полости рта играет большую роль в формировании факторов неспецифической защиты, и сдвиги видового состава микроорганизмов в сторону патогенной микрофлоры (особо следует отметить появление В-гемолитического стрептококка), появление дрожжеподобных грибов р. *Candida* отражает наличие иммунобиологических нарушений, усугубляющих течение воспалительно-деструктивных процессов при КПЛ [1]. На фоне снижения иммунологической реактивности организма выявляется инвазивный рост грибов р. *Candida*, проявляющийся прорастанием нитей мицелия в некротические ткани, в грануляционную ткань язв и даже глубоко в мышечный слой и сосуды [2].

Необходимо учитывать повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов и триггерной роли этого процесса в патогенезе КПЛ. Выявлено усиление перекисного окисления липидов в крови пациентов при всех формах заболевания. Однако в слюне при переходе от типичной к экссудативно-гиперемической, а затем к эрозивно-язвенной форме происходит постепенное накопление антиоксидантной активности. Это могло стать следствием истощения жирных кислот клеточных мембран и замены их на насыщенные жирные кислоты [12].

В результате электронно-микроскопического исследования выявлены глубокие нарушения нормального строения базальной мембраны, повреждение плазматических клеточных, внутриклеточных мембран клеток эпителия слизистой оболочки рта и малых слюнных желез, неравномерное содержание секрета в клетках ацинусов, преобладание клеток с большим количеством слизистых гранул, сливавшихся в сплошной конгломерат, наличие клеток, не содержащих секрета. Клетки эпителия и малых слюнных желез при эрозивно-язвенной форме находятся в состоянии дистрофии. Выявление изменения лежит в основе нарушения функции малых слюнных желез при КПЛ слизистой оболочки рта [13].

Как видим, этиологические и патогенетические механизмы КПЛ весьма разнообразны. По-видимому, КПЛ характеризуется полиэтиологичностью и для его возникновения необходима цепь патогенетических связей, в которые могут входить нарушения специфических и неспецифических защитных свойств организма, системы гомеостаза, репаративных процессов в слизистой оболочке полости рта.

Литература

1. **Алиев М.М.** Клинико-морфологические и иммунологические аспекты красного плоского лишая: Дис. ... канд. мед. наук 119: 1986. – 160.
2. **Безрукова И.В.** Клинико-лабораторное обоснование нормализации биоценоза в полости рта у больных красным плоским лишаем. // Стоматология. – М. – 1997. – С.20.
3. **Быков В.Л.** Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта. // Стоматология. – 1997. – Т. 76. – № 3. – С. 12–16.
4. **Довжанский С.И., Слесаренко Н.А.** Красный плоский лишай. Саратов. Издательство СГУ. – 1990. – С. 176.
5. **Епишова А.А.** Клиника, диагностика, лечение больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Екатеринбург. – 1993. – 20 с.
6. **Епишова А.А., Ронь Г.И., Клейн А.В.** Электронно-микроскопическое исследование малых слюнных желез при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта. // Вопросы организации и экономики в стоматологии. Екатеринбург, 1994. – С. 68–72.
7. **Иванова Е.В., Тупицын Н.Н., Рабинович И.М.** Иммуногенетические аспекты патогенеза плоского лишая слизистой оболочки рта (Предварительное сообщение). В сб-ке: М-лы 9-й Всероссийской научно-практической конференции и труды 8 Съезда Стоматологической Ассоциации России (Москва 9–12 сен. 2002 г.). М., 2002. – С. 261–263.
8. **Слесаренко Н.А.** Красный плоский лишай (современные иммунологические и биохимические аспекты) и методы патогенетической терапии. Автореф. дис. докт. мед. наук. – М. – 1995. – С. 31.
9. **Ханухова Л.М., Рабинович О.Ф., Голубева Н.М. и соавт.** Особенности клеточного иммунитета у больных красным плоским лишаем и влияние на него иммуномодулятора ликолипид. // Иммунология. 1999. – № 5. – С. 48–51.
10. **Andre J., Laporte M., Delavault P.** // Acta stomat. beig. – 1990. – Vol. 87. – P. 229–231.
11. **Barret A.W., Ross D.A., Goodacre J.A.** Clin. Exper. Immunol. – 1993. – Vol. 92. – P. 158–163.
12. **De Panfilis G.** // Exp. Derm. – 1998. – Vol. 7. – P. 121–131.
13. **Judich E. A., Maizels R. M.** // Immunol. Today. – 1997. – Vol. 18. – P. 387–391.
14. **Kofoed M.L., Wantzin G.L.** Familial lichen planus. More frequent than previously suggested? J. Amer. Acad. Dermatol. – 1985. – 13 (1). – P. 50–54.
15. **Pinkus H.** Lichenoid tissue reactions: A speculative review of the clinical spectrum of epidermal basal cell damage with special reference to erythema dyschromicum perstans // Arch Dermatol. 1973; 107: 840–6.
16. **Sosroseno W., Herminajeng E., Goeno S.** // Asian Pac Allergy Immunol. – 1994. – Vol. 12. – P. 161–168.
17. **Valsecchi R., Bontempelli M., Bellavita P.M., Rossi A., Barcella A., Di Landro A., Cainelle T.** HLA-DR1 e lichen ruber planus. G. Ital. Dermatol., 1984, 122 (6), 277–280.
18. **Weish L.J., Savage N.W., Ishil T., Seymour G. J.** // J. Oral Path. Med. – 1990. – Vol. 19. – P. 389–396.
19. **Yamamoto T., Osaki T.** // J. invest. Derm. – 1995. – Vol. 104. – P. 784–788.
20. **Yamamoto T., Osaki T., Yoneda K., Ueta E.** // Ibid. – 1994. – Vol. 23. – P. 309–315.