

УДК 616.516:612.017:575.22

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПАХ ПОЛИМОРФИЗМА C-589T ГЕНА IL-4***Сабиров Улугбек Юсупханович д.м.н., профессор**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
дерматовенерологии и косметологии*<https://orcid.org/0000-0001-8658-6337>*Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович д.м.н., доцент**Ташкентский государственный медицинский университет <https://orcid.org/0000-0002-3022-916X>**Султанов Боситхон Абдунабиевич**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
дерматовенерологии и косметологии,**Ташкент, Узбекистан*

Аннотация. Красный плоский лишай представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, отличающееся значительным разнообразием клинических проявлений. Несмотря на существенный прогресс в изучении механизмов его развития, причины формирования различных вариантов заболевания остаются недостаточно выясненными. Современные представления о патогенезе красного плоского лишая предполагают сложное взаимодействие иммунных и генетических факторов, определяющих индивидуальные особенности воспалительного ответа.

Одним из направлений изучения клинической неоднородности заболевания является оценка генетической вариабельности цитокиновой регуляции. В этом отношении представляет интерес интерлейкин-4, участвующий в регуляции иммунного ответа. В работе рассмотрены особенности клинической структуры красного плоского лишая при различных генотипах полиморфизма C-589T гена IL-4.

Проведён сравнительный анализ клинической структуры красного плоского лишая у 97 пациентов при различных генотипах полиморфизма C-589T гена IL-4, позволивший оценить особенности распределения клинических форм заболевания.

Ключевые слова: красный плоский лишай, IL-4, C-589T, полиморфизм, генотип, клинические формы, иммуногенетика.

Annotatsiya. Qizil yassi temiratki teri va shilliq qavatlarning surunkali yallig'lanish kasalligi bo'lib, klinik ko'rinishlarining sezilarli xilma-xilligi bilan ajralib turadi. Kasallikning rivojlanish mexanizmlarini o'rganishda sezilarli yutuqlarga erishilganiga qaramay, uning turli klinik variantlari shakllanishining sabablari yetarlicha aniqlanmagan. Qizil yassi temiratki patogenezi haqidagi zamonaviy qarashlar yallig'lanish javobining individual xususiyatlarini belgilovchi immun va genetik omillarning murakkab o'zaro ta'sirini nazarda tutadi.

Kasallikning klinik xilma-xilligini o'rganish yo'nalishlaridan biri sitokinlar regulyatsiyasining genetik o'zgaruvchanligini baholashdir. Shu nuqtai nazardan, immun javobni boshqarishda ishtirok etuvchi interleykin-4 alohida qiziqish uyg'otadi. Ushbu ishda IL-4 genining C-589T polimorfizmi turli genotiplarida qizil yassi temiratkining klinik tuzilish xususiyatlari ko'rib chiqilgan.

Tadqiqotda IL-4 genining C-589T polimorfizmining turli genotiplari aniqlangan 97 nafar qizil yassi temiratki bilan og'rgan bemorda kasallikning klinik tuzilishi qiyosiy tahlil qilindi hamda klinik shakllarning taqsimlanish xususiyatlari baholandi.

Kalit so'zlar: qizil yassi temiratki, IL-4, C-589T, polimorfizm, genotip, klinik shakllar, immunogenetika.

Abstract. Lichen planus is a chronic inflammatory disease of the skin and mucous membranes characterized by considerable diversity of clinical manifestations. Despite substantial progress in understanding the mechanisms underlying its development, the reasons for the formation of different clinical variants of the disease remain insufficiently understood. Current concepts of lichen planus pathogenesis suggest a complex interaction between immune and genetic factors that determine individual characteristics of the inflammatory response.

One approach to studying the clinical heterogeneity of the disease is to assess the genetic variability of cytokine regulation. In this context, interleukin-4, which is involved in the regulation of the immune response, is of particular interest. This study considers the characteristics of the clinical spectrum of lichen planus associated with different genotypes of the C-589T polymorphism of the IL-4 gene.

A comparative analysis of the clinical spectrum of lichen planus was performed in 97 patients with different genotypes of the C-589T polymorphism of the IL-4 gene to assess the distribution of clinical forms of the disease.

Keywords: lichen planus, IL-4, C-589T, polymorphism, genotype, clinical forms, immunogenetics.

Введение. Красный плоский лишай (КПЛ) относится к хроническим воспалительным заболеваниям кожи и слизистых оболочек и отличается значительным многообразием клинических проявлений. Клинический полиморфизм заболевания проявляется существованием различных морфологических вариантов, особенностями локализации патологического процесса и характером его течения [1, 2]. Наряду с типичной формой выделяют гипертрофическую, пигментную, атрофическую, буллезную, эрозивно-язвенную и другие формы КПЛ [3].

В основе развития заболевания лежит сложный комплекс иммунопатологических процессов. Ведущая роль при этом принадлежит клеточно-опосредованным иммунным реакциям, сопровождающимся формированием хронического воспаления и повреждением базальных кератиноцитов [4]. В патологический процесс вовлекаются различные популяции иммунокомпетентных клеток [5], а Т-клеточные механизмы рассматриваются как одно из ключевых звеньев развития и поддержания воспалительной реакции [6, 7].

Характер и продолжительность иммунного воспаления во многом определяются системой межклеточных взаимодействий и цитокиновой регуляции. Индивидуальные различия в функционировании этих механизмов могут влиять на особенности иммунного ответа и вносить вклад в клиническую неоднородность заболевания.

Изучение генетических факторов, связанных с регуляцией иммунного ответа, является одним из перспективных направлений исследования патогенетической гетерогенности КПЛ. Особое внимание уделяется полиморфизмам генов цитокинов, способных влиять на особенности воспалительного ответа. Вместе с тем возможная взаимосвязь полиморфизма C-589T гена IL-4 с клинической структурой красного плоского лишая остаётся недостаточно изученной, что определило цель настоящего исследования.

Цель исследования – провести сравнительный анализ клинических особенностей красного плоского лишая при различных генотипах C/C, C/T и T/T полиморфизма C-589T гена IL-4.

Материал и методы исследования. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма C-589T гена IL-4 проведено у 97 больных красным плоским лишаем. В зависимости от выявленного генотипа пациенты были распределены на три группы: C/C – 45 человек, C/T – 45 и T/T – 7 пациентов.

Клиническую форму заболевания определяли на основании анамнестических данных и результатов дерматологического обследования. В генотипированной выборке были представлены типичная, гипертрофическая, пигментная, атрофическая, буллёзная и эрозивно-язвенная формы КПЛ.

Распределение клинических форм анализировали отдельно среди пациентов с каждым генотипом, в связи с чем их удельный вес рассчитывали от общего числа больных соответствующей генотипической группы. Дополнительно оценивали общее распределение генотипов и аллелей полиморфизма C-589T гена IL-4.

Результаты представлены в абсолютных значениях (n) и относительных величинах (%). Для оценки различий в распределении качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона, а при малом числе наблюдений – точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При интерпретации результатов учитывали малочисленность группы пациентов с генотипом T/T и небольшое число больных с отдельными редкими клиническими формами заболевания.

Результаты исследования. Молекулярно-генетическое исследование показало, что две основные генотипические группы имели одинаковую численность: генотипы C/C и C/T были выявлены по 45 (46,39%) случаев. Гомозиготный вариант T/T встречался значительно реже – у 7 (7,22%) пациентов. В аллельной структуре преобладал аллель C, частота которого составила 69,59%, тогда как на долю аллеля T приходилось 30,41%.

Такое распределение позволило провести непосредственное сопоставление клинического спектра заболевания прежде всего между двумя равными по численности группами C/C и C/T. Данные пациентов с генотипом T/T анализировали с учётом малой численности этой группы. Основное внимание было сосредоточено не только на частоте отдельных клинических форм внутри каждой генотипической группы, но и на общей структуре клинических проявлений КПЛ.

Таблица 1

Клиническая структура красного плоского лишая при различных генотипах полиморфизма C-589T гена IL-4

Клиническая форма	C/C, n=45	C/T, n=45	T/T, n=7	Всего, n=97
Типичная	36 (80,0%)	33 (73,33%)	6 (85,71%)	75 (77,32%)
Гипертрофическая	2 (4,44%)	6 (13,33%)	1 (14,29%)	9 (9,28%)
Пигментная	3 (6,67%)	4 (8,89%)	0 (0,0%)	7 (7,22%)
Атрофическая	2 (4,44%)	1 (2,22%)	0 (0,0%)	3 (3,09%)
Буллёзная	2 (4,44%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,06%)
Эрозивно-язвенная	0 (0,0%)	1 (2,22%)	0 (0,0%)	1 (1,03%)
Всего	45 (100%)	45 (100%)	7 (100%)	97 (100%)

Первой общей закономерностью стало устойчивое преобладание типичной формы заболевания независимо от генотипического варианта. Её доля во всех трёх группах превышала 70% и составляла 80,00% при C/C, 73,33% при C/T и 85,71% при T/T. Таким образом, при всех исследованных генотипах общая клиническая структура КПЛ сохранялась сходной и определялась преимущественным распространением типичной формы заболевания.

Наиболее информативным было сопоставление групп C/C и C/T, поскольку они имели одинаковую численность. При общей схожести клинического спектра между ними

отмечались различия во внутреннем распределении отдельных форм заболевания. У пациентов с генотипом С/Т доля типичной формы была несколько ниже, чем при С/С, тогда как гипертрофическая форма встречалась в три раза чаще – 13,33% против 4,44%. Пигментная форма также несколько чаще регистрировалась при С/Т – 8,89% против 6,67%, тогда как атрофическая форма была представлена реже – 2,22% против 4,44%.

Обе основные генотипические группы характеризовались сопоставимым клиническим разнообразием: в каждой были представлены пять форм КПЛ. Однако состав редких вариантов различался. Буллёзная форма наблюдалась только среди пациентов с генотипом С/С, тогда как единственный случай эрозивно-язвенной формы был зарегистрирован при С/Т. С учётом небольшого абсолютного числа таких наблюдений эти различия имеют преимущественно описательное значение.

Группа Т/Т занимала особое положение вследствие малой численности. У 6 из 7 пациентов была диагностирована типичная форма и у одного – гипертрофическая. Доля гипертрофической формы составила 14,29%, однако данное значение соответствовало единственному наблюдению, что необходимо учитывать при сопоставлении относительных показателей между генотипическими группами.

Для более наглядной оценки различий клинического спектра отдельно рассмотрено распределение всех клинических форм КПЛ, за исключением преобладавшей типичной формы (рис. 1).

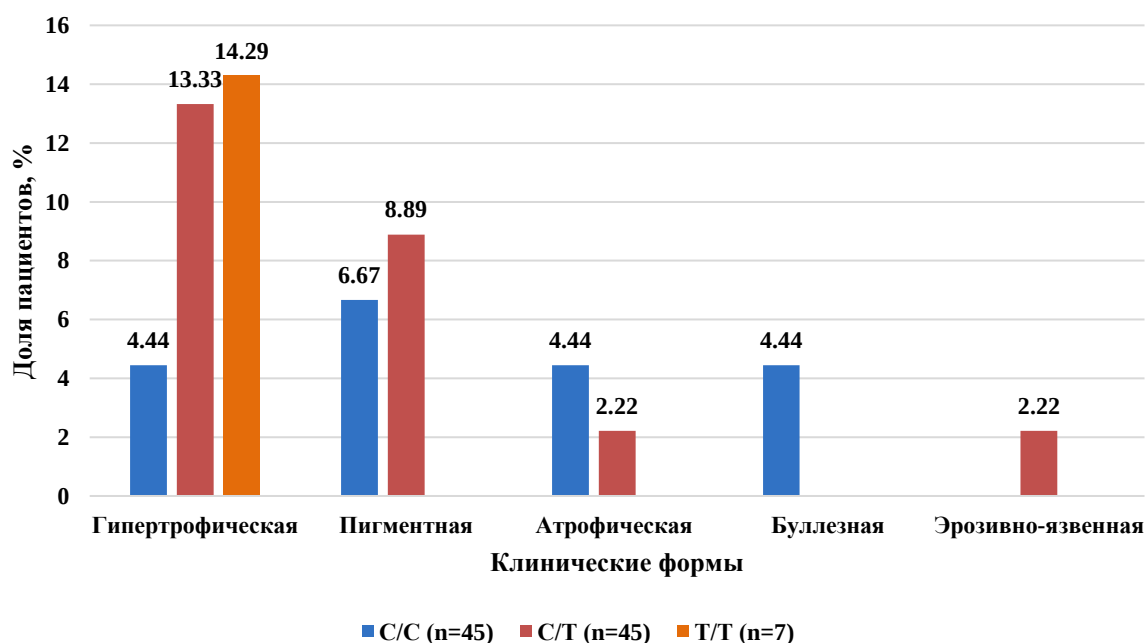


Рисунок 1. Распределение клинических форм красного плоского лишая, за исключением типичной формы, при различных генотипах полиморфизма C-589T гена IL-4, %

Визуальное сопоставление менее распространённых клинических форм позволило отчётливее выделить различия, которые были менее заметны на фоне выраженного преобладания типичной формы заболевания. При С/С клинический спектр этих вариантов был более равномерным, тогда как при С/Т наиболее заметное место занимала гипертрофическая форма. В группе Т/Т единственный случай заболевания, отличного от типичной формы, также был представлен гипертрофическим вариантом. Это определило целесообразность отдельного рассмотрения генотипической структуры больных с гипертрофической формой КПЛ.

Выявленные различия в распределении гипертрофической формы послужили основанием для дополнительного рассмотрения данных в обратном направлении – не от генотипа к клинической форме, а от клинической формы к генотипической структуре.

Из 9 пациентов с гипертрофической формой КПЛ генотип С/С был выявлен у 2 (22,2%), С/Т – у 6 (66,7%), Т/Т – у 1 (11,1%). Таким образом, у 7 из 9 больных (77,8%) в генотипе присутствовал аллель Т.

Данное распределение представляет интерес, однако с учётом общей генотипической структуры исследованной выборки и небольшого числа пациентов с гипертрофической формой не может рассматриваться как установленная клиничко-генетическая закономерность и требует дальнейшего изучения.

В целом при статистическом сопоставлении распределения клинических форм в зависимости от генотипа значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Общая клиническая структура заболевания при различных генотипах сохранялась сходной, прежде всего за счёт устойчивого преобладания типичной формы. Выявленные различия затрагивали отдельные менее распространённые варианты заболевания и наиболее отчётливо проявлялись в распределении гипертрофической формы, однако не достигали уровня статистической значимости.

Обсуждение. Полученные данные не выявили чёткого соответствия между отдельными генотипами полиморфизма С-589Т гена IL-4 и конкретными клиническими формами КПЛ. Независимо от генотипического варианта общая структура заболевания сохранялась сходной, тогда как различия затрагивали преимущественно менее распространённые формы. Это позволяет рассматривать клиническую неоднородность КПЛ как результат более сложного взаимодействия факторов, чем влияние одного генетического локуса.

Такая интерпретация согласуется с современным пониманием КПЛ как многофакторного иммуновоспалительного заболевания. В его развитии участвует комплекс клеточно-опосредованных иммунных механизмов [4], различные популяции иммунокомпетентных клеток [5], при существенной роли Т-клеточного звена в повреждении базальных кератиноцитов и поддержании хронического воспаления [6, 7]. В условиях подобной многоуровневой регуляции отдельный полиморфный вариант, вероятно, не может самостоятельно определять клиническую форму заболевания.

Полученные результаты показали, что при различных генотипах полиморфизма С-589Т гена IL-4 общая клиническая структура красного плоского лишая оставалась сходной. Наиболее заметные различия касались гипертрофической формы заболевания, однако они не сопровождались статистически значимой самостоятельной ассоциацией. Это позволяет рассматривать выявленные особенности как характеристику исследованной выборки, требующую дальнейшего подтверждения на более многочисленных группах пациентов.

Анализ данных в двух направлениях – от генотипа к клинической структуре и от отдельной клинической формы к генотипическому составу – позволил полнее охарактеризовать наблюдаемое распределение. При этом выявленная особенность гипертрофической формы должна интерпретироваться с учётом небольшого числа наблюдений и малочисленности группы Т/Т. Поэтому полученные данные не позволяют говорить об установленной клиничко-генетической закономерности, но обосновывают целесообразность дальнейшего изучения данного вопроса на более многочисленной выборке.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется комплексная оценка полиморфизма С-589Т гена IL-4 в сочетании с другими показателями иммуногенетической регуляции. Такой подход позволит оценивать не

изолированное значение отдельного полиморфизма, а совокупность факторов, способных участвовать в формировании индивидуальных особенностей иммунного ответа и клинической неоднородности красного плоского лишая.

Выводы. В структуре полиморфизма C-589T гена IL-4 у обследованных больных красным плоским лишаем основными генотипическими вариантами являлись C/C и C/T, выявленные с одинаковой частотой – по 46,39%; генотип T/T встречался значительно реже – в 7,22% случаев. В аллельном распределении преобладал аллель C – 69,59%, тогда как частота аллеля T составила 30,41%.

При различных генотипах C-589T гена IL-4 сохранялась общая клиническая структура заболевания с устойчивым преобладанием типичной формы КПЛ. Выявленные различия затрагивали преимущественно отдельные менее распространённые формы заболевания.

В исследованной выборке особенностью генотипической структуры гипертрофической формы КПЛ стало преобладание пациентов, у которых в генотипе присутствовал аллель T: 7 из 9 наблюдений (77,8%). С учётом небольшого числа больных данное распределение требует дальнейшего изучения на более многочисленной выборке.

При статистическом сопоставлении распределения клинических форм КПЛ в зависимости от генотипа C-589T гена IL-4 значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), что указывает на отсутствие выраженной генотип-специфической дифференциации клинической структуры заболевания в исследованной выборке.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сабиров У.Ю., Султонов Б.А., Арифов С.С. Клинический полиморфизм в течении красного плоского лишая. – Медицинские новости. – 2021. – №9. – С. 69-72.
2. Слесаренко Н.А., Утц С.Р., Бакулев А.Л., Еремина М.Г., Шерстнева В.Н. Клинический полиморфизм красного плоского лишая (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – №13(3). – С. 652-661.
3. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдилов А.А. Клиническая дерматология / под ред. Родионова А.Н. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 712 с.
4. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen planus. Front Med (Lausanne). 2021;8:737813. doi:10.3389/fmed.2021.737813.
5. Firth, F.A., Friedlander, L.T., Parachuru, V.P.B. et al. Regulation of immune cells in oral lichen planus. Arch Dermatol Res 307, 333-339 (2015). doi.org/10.1007/s00403-015-1540-8.
6. Roopashree M.R., Gondhalekar R.V., Shashikanth M.C. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. Journal of Oral Pathology & Medicine. 2010;39(10):729-734.
7. Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. Acta Odontol Scand. 2001;59(3):174-177. doi:10.1080/000163501750266774.