

Заславский Д.В.¹, Сыдииков А.А.², Садыков А.И.^{1,3}, Чупров И.Н.⁴, Козлова Д.В.¹,
Насыров Р.А.¹, Тимошук Е.А.¹

Клинико-морфологическая характеристика красного плоского лишая и лихеноидной реакции кожи

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Ташкентский государственный стоматологический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан;

³ООО «Клиника XXI век», г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ: Красный плоский лишай (КПЛ) и лихеноидная реакция кожи (ЛРК) имеют схожую клиническую и гистологическую картину. Существуют спорные данные о том, стоит ли проводить гистологическую диагностику этих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: За период с 2015 по 2018 г. на базе Леноблцентра нами проведено проспективное исследование у 33 пациентов с клиническими проявлениями и гистологическими признаками классических форм КПЛ и ЛРК с целью оценки точности изолированного гистологического исследования КПЛ и ЛРК, а также выделения разнообразных микроскопических особенностей заболеваний. Каждое гистологическое исследование было выполнено дерматопатологом, для которого была закрыта любая информация о клинических характеристиках и диагнозе пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Изолированное гистопатологическое исследование дало возможность поставить правильный диагноз 25 (75%) из 33 больных: в частности, диагноз ЛРК был установлен в 10 (30%), КПЛ – в 15 (45%) случаях. На основании совокупной оценки данных гистологического исследования, клинических данных, лабораторных показателей и ответа на терапию окончательный диагноз был установлен у 30 (91%) из 33 пациентов, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 18 больных ЛРК, во 2-ю группу – 12 больных классической формой КПЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Изучение КПЛ и ЛРК позволило выделить некоторые различия среди клинических и патоморфологических признаков. Заболевания характеризовались различной типичной локализацией высыпаний, размером морфологических элементов. Гистологическая картина обоих заболеваний представлена интерфейсным дерматитом лихеноидного типа.

Ключевые слова: красный плоский лишай; плоский лишай; лихеноидная реакция кожи; дифференциальная диагностика; гистологические признаки.

Для цитирования: Заславский Д.В., Сыдииков А.А., Садыков А.И., Чупров И.Н., Козлова Д.В., Насыров Р.А., Тимошук Е.А. Клинико-морфологическая характеристика красного плоского лишая и лихеноидной реакции кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(3):157-64. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48898>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.06.2020

Принята к печати 23.07.2020

Zaslavsky D.V.¹, Sidikov A.A.², Sadykov A.I.^{1,3}, Chuprov I.N.⁴, Kozlova D.V.¹, Nasyrov R.A.¹,
Timoshchuk E.A.¹

Clinical and morphological characteristics of lichen planus and lichenoid drug eruption of the skin

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

²Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan;

³LCC “Medical clinic XXI century”, St. Petersburg, Russian Federation;

⁴North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

BACKGROUND: Lichen ruber planus (LP) and lichenoid skin reaction (LSR) are clinically and histologically similar. The performance of histological diagnosis in these diseases remains controversial.

MATERIALS AND METHODS: We prospectively studied 33 patients with clinical manifestations and histological signs of the classic form of LP and LSR to assess the accuracy of an isolated histological LP and LSR examinations and to identify a variety of microscopic features. Each histological study was conducted by a pathomorphologist, who was blinded to the patients' clinical characteristics and diagnosis.

RESULTS: Isolated histopathological examination made it possible to make a correct diagnosis in 25 (75%) of 33 patients: in particular, the diagnosis of LRC was established in 10 (30%), CPL-in 15 (45%) cases. Based

on a combined assessment of histological and clinical data and response to therapy, the final diagnosis was established in 30 (91%) of the 33 patients who were divided into two groups. The first group comprised 18 patients diagnosed with LSR, and the second group comprised 12 patients diagnosed with the classic form of LP. **CONCLUSIONS:** Through this investigation, some differences in these diseases based on their clinical and pathomorphological features were identified. The diseases were characterized by different typical localizations and lesion sizes. The pathomorphology of both diseases is represented by lichenoid type of interface dermatitis.

Key words: lichen ruber planus; lichen planus; lichenoid drug eruption; differential diagnostics; histologic signs.

For citation: Zaslavsky DV, Sidikov AA, Sadykov AI, Chuprov IN, Kozlova DV, Nasyrov RA, Timoshchuk EA. Clinical and morphological characteristics of lichen planus and lichenoid drug eruption of the skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):157-64. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48898>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 27 June 2020

Accepted 23 July 2020

Красный плоский лишай (КПЛ) (син.: плоский лишай, lichen planus) – заболевание мультифакториального генеза с подострым или хроническим течением, характеризующееся зудящей мономорфной папулёзной (лихеноидной) сыпью на коже и слизистых оболочках [1]. Высыпания располагаются симметрично, локализуясь преимущественно на коже сгибательных поверхностей предплечий, разгибательной поверхности голеней, в области голеностопных суставов, на внутренней поверхности бёдер, а также на коже наружных половых органов и слизистых оболочках полости рта [1]. При смазывании поверхности папул маслом обнаруживаются белые, опаловидные, перламутровые или серые мелкие зёрна и полосы – сетка Уикхема, появление которой объясняется неравномерным утолщением зернистого слоя (гранулёз) [2]. Высыпные элементы не имеют тенденции к периферическому росту, но склонны к слиянию и образованию кольцевидных фигур и бляшек. В прогрессирующей стадии заболевания отмечается изоморфная реакция (положительный феномен Кебнера) – появление высыпаний в зоне травматизации кожи. После разрешения папулёзных высыпаний на коже остаются гиперпигментированные пятна. Помимо классической, описано множество клинических форм КПЛ – гипертрофическая, кольцевидная, буллёзная, фолликулярная, линейная и др. [3].

Термин «лихеноидная реакция кожи» (ЛРК) характеризует кожную реакцию, которая клинически и морфологически очень схожа с классической формой КПЛ. КПЛ и ЛРК могут возникать после приёма лекарственных препаратов, однако КПЛ плохо

поддаётся наружной и системной терапии: данному заболеванию свойственно торпидное к лечению течение, нередко рецидивирующего характера, в то время как ЛРК носит острый характер и разрешается в течение нескольких недель после отмены триггерных лекарственных препаратов, ЛРК не свойственны рецидивы при условии дальнейшего исключения триггерного препарата. Однако стоит отметить, что повторный приём лекарств, вызвавших ЛРК, снова провоцирует возникновение высыпаний, причём с каждой последующей манифестацией течение ЛРК становится более тяжёлым. Точный патогенетический механизм развития этих заболеваний неясен, однако предполагают, что при КПЛ нарушения клеточного иммунитета составляют основу патогенеза. Данное предположение было сделано на основании того факта, что большинство клеток в инфильтрате дермы пациентов с КПЛ экспрессируют CD4, CD8, CD45RO-маркеры [4]. Данные маркеры указывают, что Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и клетки памяти, опосредуя клеточный иммунный ответ на повторный приём препаратов, играют основополагающую роль в патогенезе заболевания [4]. В то же время считается, что одним из механизмов развития ЛРК является прямое воздействие клонов аутореактивных цитотоксических Т-клеток, направленных против комплексов «лекарство–антиген», которые распознаются кератиноцитами и клетками Лангерганса как чужеродные. Гистологическая картина больных ЛРК может быть малоспецифичной и проявляться лишь такими гистологическими признаками, как паракератоз, гранулёз, апоптоз, вакуолярная дистрофия базального слоя, лихеноидный

Для корреспонденции:

Заславский Денис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский ГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: venerology@gmail.com

For correspondence:

Denis V. Zaslavsky, MD, PhD, DSc, Professor dermatovenereology department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: venerology@gmail.com

Information about the authors:

Zaslavsky D.V., <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; Sidikov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>; Chuprov I.N., <https://orcid.org/0000-0000-4988-2014>; Nasyrov R.A., <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>

инфильтрат в сосочковом слое дермы с примесью эозинофилов, плазмочитов или без них [5], в то время как основными гистологическими признаками КПЛ являются компактный орто-/гиперкератоз, клиновидный гранулёз, акантоз по типу «зубьев пилы», апоптоз клеток шиповатого слоя, вакуольная дистрофия клеток базального слоя и резко выраженный полосовидный лимфоидный инфильтрат в сосочковом слое дермы, плотно примыкающий к эпидермису [6].

Цель исследования – оценка точности гистологического исследования заболеваний КПЛ и ЛРК, а также выделение их микроскопических особенностей.

Материал и методы

Исследовательскую базу составили пациенты с клиническими проявлениями и гистологическими признаками классической формы КПЛ и ЛРК, проходившие обследование и лечение на базе дерматологического отделения Леноблцентра. За период с 2015 по 2018 г. было проведено проспективное исследование 33 больных (16 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 25 до 60 (средний возраст 49 ± 1) лет с диагнозом красного плоского лишая и/или лихеноидной реакции кожи.

При поступлении в стационар всем больным проводили биопсию кожи с последующим гистологическим исследованием. Гистологическое исследование (с использованием стандартной окраски гематоксилином и эозином) в каждом конкретном случае было проведено патологоанатомом, специализирующимся на кожных заболеваниях, для которого была закрыта любая информация о клинической картине и диагнозе пациента, установленном на основании данных анамнеза и клинической картины. Клинический диагноз во всех случаях ($n = 33$) устанавливали на основании совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных, а также характера ответа на проводимую терапию, включающую суперпотентные топические глюкокортикостероиды (стГКС) для больных КПЛ и комбинацию стГКС с десенсибилизирующими детоксикационными инфузиями (NaCl, 0,9%; 500 мл + Sol. Natrii Thiosulfatis, 30%). На начальном этапе исследования нами был разработан алгоритм гистологической диагностики КПЛ и ЛРК. Компаративная оценка патоморфологических изменений при КПЛ и ЛРК была основана на следующих критериях: определение выраженности паттерна интерфейсного дерматита (преобладание лихеноидного паттерна воспаления над вакуолярным типом); наличие или отсутствие других эпидермальных и дермальных изменений, характерных для данных заболеваний (отёк дермы, состав клеточного инфильтрата). Среди общепринятых во всем мире моделей (паттернов) воспаления выделяют Interface дерматит вакуолярного типа и Interface дерматит лихеноидного типа.

Таблица 1

Результаты гистологического исследования обследованных больных

Гистологический признак	Лихениодная реакция кожи, $n = 18$		Красный плоский лишай, $n = 12$	
	абс.	%	абс.	%
<i>Эпидермальные изменения</i>				
Ортокератоз:				
локальный	12	66,6	0	0
диффузный	6	33,3	12	100
Паракератоз:				
локальный	15	83	0	100
диффузный	0	0	0	100
Гипергранулёз:				
локальный	8	44	2	11
диффузный	1	6	0	0
клиновидный	0	0	10	83,3
Гипогранулёз:				
локальный	9	50	0	0
диффузный	1	6	0	0
Акантоз:				
локальный	16	89	1	8,33
диффузный	1	6	1	8,33
зубчатый	0	0	10	83,3
<i>Изменения в дерме</i>				
Апоптотические клетки:				
более 50 клеток	2	11	1	8,33
менее 50 клеток	16	89	11	91,6
Спонгиоз:				
локальный	4	22	2	16,6
диффузный	0	0	0	0
Вакуольная/гидропическая дистрофия базального слоя эпидермиса	18	100	12	100
Макс-Йозеф-пространство (Max-Joseph space)*	0	0	7	58,3
Отёк сосочкового слоя дермы	13	72	1	8,33
Склероз дермы	0	0	0	0
Лихеноидный паттерн в сосочковом слое дермы	18	100	12	100
Периваскулярный глубокий инфильтрат	0	0	1	8,33
Периаднексальный инфильтрат	1	6	2	16
Лимфоциты в дерме	18	100	12	100
Гистиоциты	2	11	3	25
Плазмочиты в дерме	2	12	0	0
Эозинофилы в дерме	9	50	0	0
Меланофаги	10	55	4	33

Примечание. * – это образование щели под эпидермисом за счёт гидропической дистрофии базального слоя эпидермиса у больных КПЛ.

Таблица 2

Лекарственные препараты, индуцирующие лихеноидную реакцию кожи (для ознакомления пациенту)

Антималарийные препараты	Хлорпромамид	Лефлуномид
Хиноны	Глимепирид	Литий
Хлорохин	Толазамид	Мизопростол
Бета-блокаторы	Диуретики	Никорандил
Ацебутолол	Хлортиазид	Обинутумаб
Атенолол	Гидрохлортиазид	Орлистат
Лабеталол	Ацетилсалициловая кислота	Пэгфилграстим
Метопролол	Аласеприл	Ингибиторы протонной помпы
Невигилол	Алендронат	Лансопрозол
Оксспренолол	Аллопуринол	Омепразол
Пропранолол	Капецитабин	Пантопрозол
Соталол	Клопидогрел	Пиразинамид
Тимолол	Демеклоциклин	Квинидин
Каптоприл	Диацетилморфин	Силденафила цитрат
Ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы	Диазоксид	Солифенацин
Флувастатин	Этамбутол	Спинолактон
Ловастатин	Фуросемид	Подкожный иммуноглобулин
Правастатин	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	Тенофовир
Симвастатин	Гуанфацин	Теразозин
Иматиниб мезилат	Гидроксимочевина	Тербинафин
Препараты золота	Ибупрофен	Валсартан
Пеницилламин	Интерферон	Адалимуаб

При ЛРК и КПЛ отмечаются идентичные гистологические признаки, а именно паттерн воспаления «interface» дерматит, лихеноидный тип. Это значит, что среди гистологических признаков преобладают плотно расположенные лимфоциты с примесью гистиоцитов под эпидермо-дермальным сочленением.

Гистологические препараты были проанализированы в отделении патоморфологии СПб ГПМУ. Наличие и количество воспалительных клеток в эпидермисе и дерме (количество клеток в четырёх полях зрения) оценивали по следующим критериям: менее

50 клеток – умеренно выраженный инфильтрат, более 50 – резко выраженный инфильтрат. На основании полученных объективных данных микроскопического исследования биоптатов кожи (табл. 1) патоморфолог устанавливал диагноз («слепой» диагноз), который в последующем сравнивали с клиническим. Кроме того, в литературе присутствуют лишь отдельные сообщения о развитии ЛРК у пациента в ответ на приём определённого препарата, и ранее не было опубликовано сводного перечня триггерных лекарственных средств. Потому нами был тщательно проанализирован метод анкетирования лекарственный анамнез пациентов, участвовавших в исследовании, а также собраны данные из международной литературы (табл. 2).

Перечень заболеваний, с которыми проводили дифференциальную диагностику, имеющими тот же гистологический паттерн (интерфейсный дерматит лихеноидного типа), но с более скудными проявлениями или отсутствием признаков, характерных для ЛРК, представлен в табл. 3.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета IBMSPSS 23, используя непараметрический тест Манна–Уитни. Различия между группами принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На основании патоморфологического исследования всех случаев у 25 (75%) из 33 пациентов патоморфолог установил диагнозы, совпадающие с клиническими, у 8 (25%) из 33 пациентов выявлено расхождение между гистологическим и клиническим диагнозами. У 2 (6%) пациентов патоморфолог определил лимфопролиферативное заболевание, у 2 (6%) – болезнь Муха–Габермана, у 4 (12%) заподозрена фиксированная эритема.

На основании клинической картины диагноз ЛРК был установлен у 10 (30%), КПЛ – у 15 (45%) из 33 пациентов. Таким образом, на основании комплексной оценки результатов гистологического исследования, клинической картины, а также ответа на проводимую терапию (стГКС, тиосульфат и физиологический раствор) окончательный клинико-морфологический диагноз был установлен у 30/33 (91%) пациентов, которых впоследствии и распределили на две группы.

Таблица 3

Дифференциальная диагностика лихеноидной реакции кожи

Группа заболеваний	Заболевания, при которых отмечается интерфейсный дерматит лихеноидного типа [2]
Идиопатические лихеноидные заболевания	Красный плоский лишай, блестящий лишай, линейный лишай, лихеноидная реакция кожи
Лихеноидные аутоиммунные диффузные болезни соединительной ткани	Красная волчанка (дискоидная, диссеминированная), anti-RO ⁺ -системная красная волчанка, смешанные болезни соединительной ткани
Лихеноидные и гранулематозные дерматиты	Грибовидный микоз с лихеноидным паттерном; лихеноидная пурпура, фиксированная эритема (лихеноидный вариант)

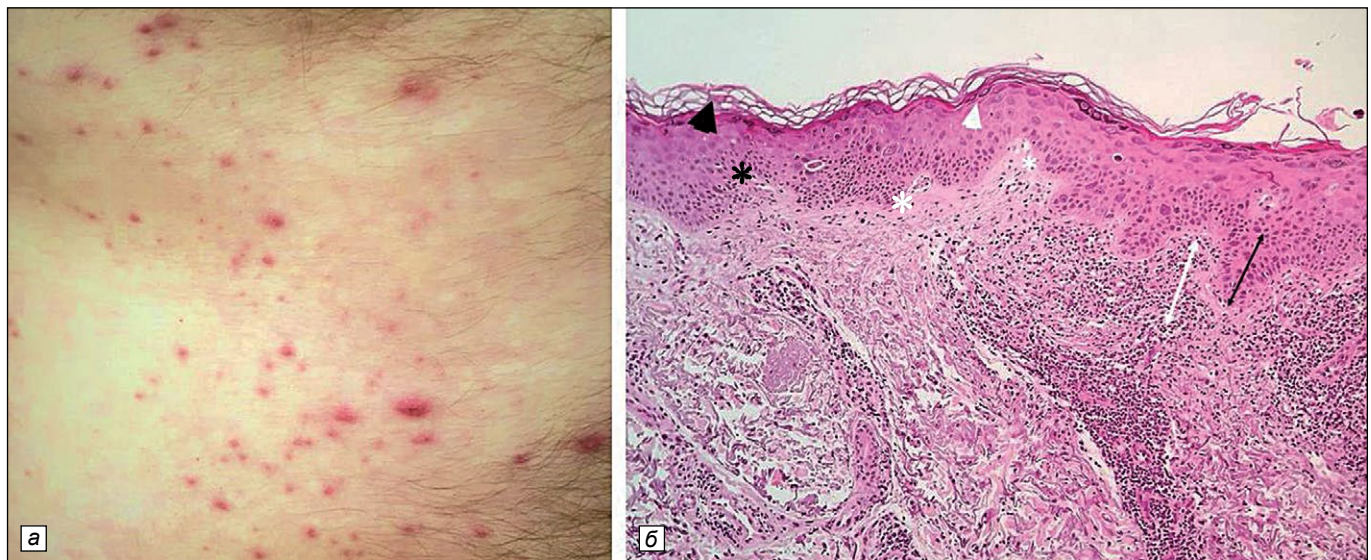


Рис. 1. Лихеноидная реакция кожи.

а – клиническая картина: высыпания представлены плоскими папулами красного цвета разных оттенков; *б* – гистологическая картина: изменения эпидермиса характеризуются ортокератозом типа «плетёной корзины» (чёрная стрелка), очаговым гипергранулёзом (белая стрелка), локальным акантозом (чёрная двунаправленная стрелка), вакуольной дистрофией базального слоя эпидермиса (чёрная звёздочка); в дерме был обнаружен отёк сосочкового слоя (белая звёздочка), а также лихеноидный паттерн в сосочковом слое дермы (белая двунаправленная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

В 1-ю группу вошли 18 больных с установленным клинико-морфологическим диагнозом ЛРК (10 женщин и 8 мужчин), средний возраст 45,2 года, во 2-ю группу – 12 больных классической формой КПЛ (7 женщин и 5 мужчин), средний возраст 50,3 года.

Трое больных были исключены из исследования и добавлены в категорию «другие», так как их гистологические признаки и клиническая картина были неспецифичны.

Клиническими критериями включения пациентов в 1-ю группу с диагнозом ЛРК являлись анамнез (приём препаратов в течение последнего года), локализация элементов сыпи (плоских папул красного цвета различных оттенков от бурого до фиолетового, **рис. 1, а**) в области спины, туловища, верхних и нижних конечностей. Кожа лица, ладоней и подошв, слизистая оболочка полости рта, кожа волосистой части головы были свободны от высыпаний у всех 18 больных. В гистологических препаратах пациентов 1-й группы с ЛРК наблюдались следующие патоморфологические признаки (см. **табл. 1; рис. 1, б**): очаговый паракератоз (у 15; 83%); участки гипогранулёза (у 10; 55%); апоптотические клетки в различных слоях эпидермиса, в основном на уровне шиповатого слоя (у 18/18; 100%); диффузная вакуольная дистрофия базальных кератиноцитов (у 18/18; 100%); инфильтрат (у 18/18; 100%), состоящий из лимфоцитов (у 18/18; 100%) с примесью эозинофилов (у 9/18; 50%) и меланофагов (у 10/18; 55%). Кроме того, у 11/18 (61%) больных отмечался отёк сосочкового слоя дермы. При анализе патоморфологических признаков больных ЛРК обращало внимание наличие

более выраженного (количественно) инфильтрата в дерме, чем при КПЛ. Оценка проводилась патоморфологом путём определения количества клеток в 4 полях зрения по следующим критериям: менее 50 клеток – умеренно выраженный инфильтрат, более 50 – резко выраженный инфильтрат.

Во 2-ю группу вошли 12 больных классической формой КПЛ. Критериями отбора во 2-й группе являлись анамнез (отсутствие лекарственного анамнеза); распространённость, типичная локализация и вид высыпаний (кожа сгибательной поверхности голеней, внутренней поверхности бёдер, медиальной поверхности предплечий, туловища, где располагались папулы полигональной формы красного цвета с лиловым оттенком, чёткими границами, не имеющие тенденции к слиянию, а также слизистая оболочка ротовой полости, где можно было обнаружить лейкоплакию; **рис. 2, а**); сетка Уикхема на поверхности элементов кожной сыпи; резистентность к терапии (стГКС); рецидивы. У всех (100%) пациентов 2-й группы гистологический паттерн воспаления соответствовал интерфейсному дерматиту лихеноидного типа и сопровождался такими патоморфологическими признаками, как компактный диффузный ортокератоз, клиновидный гранулёз, зубчатый акантоз, апоптотические клетки в базальном слое эпидермиса и эпидермально-дермальном сочленении, гидропическая дистрофия базальных кератиноцитов, полосовидный лимфоцитарный инфильтрат в дерме (см. **табл. 1**). У 4/12 (33%) пациентов были выявлены меланофаги в сосочковом слое дермы. Следует отметить, что апоптотические клетки

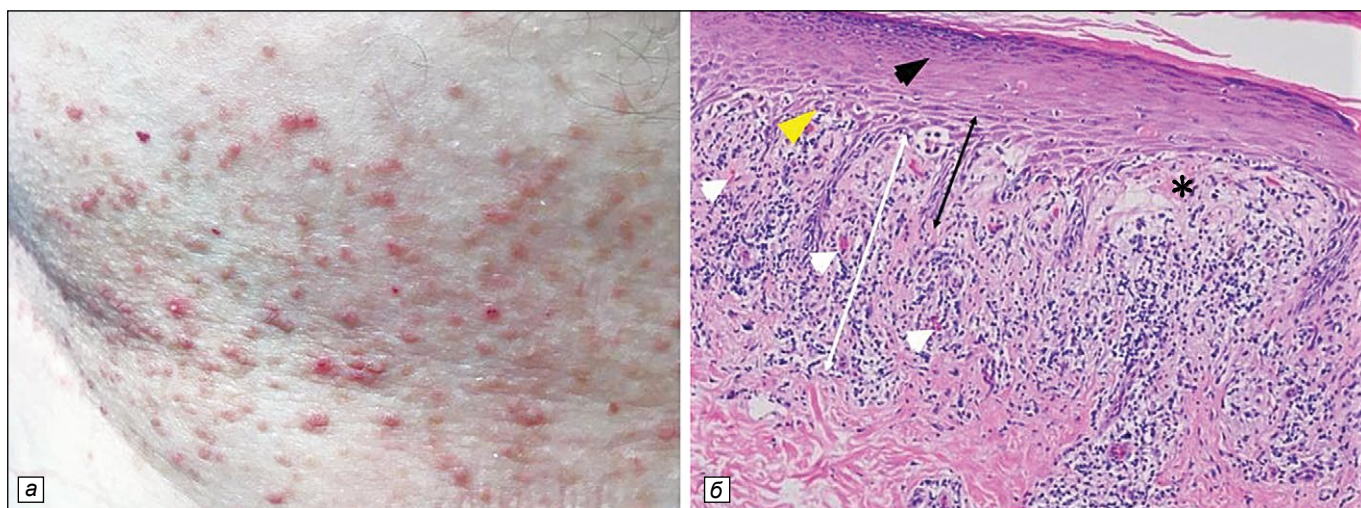


Рис. 2. Красный плоский лишай.

а – клиническая картина: высыпания у больных представлены папулами полигональной формы, красного цвета с лиловым оттенком, с чёткими границами, без тенденции к слиянию; *б* – гистологическая картина: изменения в эпидермисе представлены клиновидным гипергранулёзом (чёрная стрелка), диффузным зубчатым акантозом (чёрная двунаправленная стрелка), вакуольной/гидропической дистрофией базального слоя эпидермиса (жёлтый треугольник); основным гистологическим признаком КПЛ является лихеноидный инфильтрат в дерме (белая двунаправленная стрелка), в дерме и реже в эпидермисе можно обнаружить тела Сивата (белые стрелки), отличительным признаком для КПЛ были мелкие субэпидермальные (Max-Joseph spaces) полости (чёрная звёздочка).

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

встречались преимущественно в базальном и шиповатом слоях эпидермиса, их количество не превышало 50 в 4 полях зрения. Среди клеточного состава инфильтрата также встречались единичные гистиоциты – у 3/12 (25%) (рис. 2, б).

Обсуждение

КПЛ – хроническое заболевание кожи, первичным и единственным морфологическим элементом которого является плоская папула. КПЛ встречается преимущественно (95%) у пациентов в третьей и шестой декадах жизни. По данным авторов из Бангладеш, средний возраст больных КПЛ составляет 40 ± 4 года [7], по результатам нашего исследования, средний возраст больных 2-й группы составил 50 ± 2 года с трёхкратным преобладанием женской популяции в половом соотношении (3:1). При этом имеются сообщения, что КПЛ наблюдается у детей с частотой встречаемости от 5 до 10% [8]. Наше исследование выполнено только у пациентов старше 26 лет. ЛРК – заболевание, проявляющееся на коже симптомами, идентичными классической форме КПЛ. Эти изменения наблюдались у всех 18 (100%) больных 1-й группы. Высыпания были локализованы преимущественно на коже туловища (у 15; 83%), спины, разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей. Кожа лица, волосистой части головы, ладоней и подошв, крупные складки и слизистая оболочка полости рта оставались интактными. Для ЛРК характерно наличие стойкой поствоспалительной пигментации, иногда – алопеция и атрофия кожи с ангидрозом, обусловленным атрофией по-

товых желёз. Лихеноидные реакции, как правило, появляются через несколько недель или месяцев от начала приёма «триггерного» лекарственного препарата. Характер ЛРК зависит от ответной реакции пациента, дозы лекарственного препарата, наличия предыдущих контактов с ним и одновременного употребления других лекарств. Симптомы на коже всех обследованных нами больных 1-й группы (18; 100%) возникли через несколько месяцев длительного приёма препаратов.

Вызывать ЛРК могут быть различные лекарственные препараты – от средств «домашней аптечки» до молекулярно-биологических (см. табл. 2). Также описаны случаи развития ЛРК после вакцинации [9]. В нашем исследовании наиболее часто препаратами, вызывавшими ЛРК, были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и нестероидные противовоспалительные средства.

Некоторые авторы предлагают рассматривать гистопатологические признаки ЛРК с учётом анамнеза и анализа приёма предшествующих лекарственных препаратов [10]. Диагностическая ценность серийной диагностической биопсии весьма высока. Так, группа дерматопатологов при обследовании 24 больных КПЛ и ЛРК выявила некоторые отличия, а именно паракератоз, эозинофилы, образование супрабазальных и субэпидермальных пузырей при ЛРК [11].

Наши исследования подтвердили предыдущий опыт коллег, а также позволили обнаружить дополнительные гистологические признаки и клинические различия заболеваний. Таким образом,

патоморфологическая картина нозологий представлена интерфейсным дерматитом лихеноидного типа. При проведении сравнительной оценки тканевых изменений все зарегистрированные признаки были подвержены количественной оценке (см. **табл. 1**). У 83% больных ЛРК в эпидермисе был обнаружен очаговый паракератоз, во 2-й группе изменения эпидермиса у всех пациентов (100%) представлены компактным диффузным ортокератозом. Следует отметить, что участки паракератоза располагались над множественными апоптотическими клетками и клинически проявлялись шелушением. Гранулёз (утолщение зернистого слоя) – характерный признак многих хронических кожных заболеваний, например простого лишая Видаля, узелкового пруриго и др. Патогенетической основой данного признака является хроническое течение болезни, эксфолиации, лихенификация. У 12/12 (100%) больных КПЛ наблюдался клиновидный и очаговый гранулёз, у 9/18 (50%) больных ЛРК утолщение зернистого слоя состояло из 3 и 4 рядов клеток и сочеталось с участками гипогранулёза. Акантоз (утолщение шиповатого слоя эпидермиса) у 17/18 (95%) больных ЛРК носил неравномерный характер, у 9/12 (75%) больных 2-й группы напоминал форму «зубьев пилы» (см. **рис. 2, б**).

S. Chou и соавт. [12] при изучении гистологических препаратов больных ЛРК, возникшей после anti-PD-1-терапии, отметили вовлечение эпителия волосяных фолликулов, потовых желёз и склонность к образованию пузыря в 20% случаев. Эти изменения в нашем исследовании встретились у 7/12 (58%) пациентов 2-й группы.

По данным нашего исследования, изменения, характерные для интерфейсного дерматита, а именно вакуолярная дистрофия базального слоя эпидермиса, отмечались как у больных КПЛ, так и ЛРК. У больных КПЛ эти изменения типичны для ранней стадии заболевания, в то время как в развитой стадии они малозаметны, так как эпидермально-дермальное сочленение полностью покрывается лимфоидным инфильтратом. Вакуолярная дистрофия наблюдалась у всех больных ЛРК (18; 100%) как в начальной, так и в развитой стадии заболевания. У больных КПЛ размер и цвет клеток шиповатого слоя эпидермиса отличались при большом увеличении – имели больший размер и светлую цитоплазму. Подобные изменения у больных ЛРК не выявлены.

Апоптотические клетки при КПЛ располагались преимущественно на уровне базального и эпидермально-дермального сочленения, клетки Сиватта при ЛРК – на уровне базального и шиповатого слоёв эпидермиса.

Дермальные изменения были представлены отёком сосочкового слоя дермы у 13 (72%) из 18 больных

ЛРК и мелкими субэпидермальными (Max-Joseph) полостями у 7 (58%) из 12 больных КПЛ. Клеточный инфильтрат в дерме у пациентов обеих групп был представлен преимущественно лимфоцитами, однако в 1-й группе также отмечалось наличие эозинофилов (у 9/18; 50%), меланофагов (у 10/18; 55%) и плазмочитов (у 2/18; 12%) (см. **рис. 1, б**). Следует отметить, что во 2-й группе среди клеток инфильтрата также встречались гистиоциты (у 3/12; 25%) и меланофаги (у 4/12; 33%), которые располагались среди лимфоцитарного инфильтрата, в то время как у больных 2-й группы – вне инфильтрата. Необходимо указать, что коричневатый оттенок папул при ЛРК, вероятно, обусловлен недержанием пигмента в базальном слое эпидермиса и его накоплением в сосочковом слое дермы.

Таким образом, при изучении клинической картины КПЛ и ЛРК удалось выявить некоторые особенности клинических и гистологических проявлений заболеваний. При КПЛ высыпания располагаются преимущественно на коже запястий, туловища, на слизистых оболочках и сопровождаются зудом, в то время как ЛРК характеризуется отсутствием зуда, а кожа лица, акральных областей и слизистые остаются интактными.

Анализ данных, полученных при проведении патоморфологического исследования, выявил, что гистологическая картина у всех больных представлена интерфейсным дерматитом лихеноидного типа. Изменения при КПЛ указывают на хронический характер воспаления (зубчатый акантоз, резко выраженный лихеноидный лимфоцитарный инфильтрат, покрывающий базальный слой эпидермиса), а гистологические признаки при ЛРК более характерны для острого воспаления (апоптоз клеток базального и шиповатого слоёв эпидермиса, интерстициальный отёк сосочкового слоя дермы, скудный лихеноидный инфильтрат).

Перспективным, на наш взгляд, является дальнейшее изучение особенностей патогенеза данных заболеваний, и особенно интересным представляется выявление антигенов макрофагов, зрелых и незрелых дендритных клеток, их количественное соотношение с CD4 и CD8⁺-лимфоцитами как в эпидермисе, так и в дерме. Ввиду того что вопросы об этиологии и патогенезе КПЛ и ЛРК остаются дискуссионными, выявление роли зрелых и незрелых дендритных клеток в механизмах развития данных заболеваний позволит ответить на вопросы об антигенной нагрузке в дерме и эпидермисе, а также о длительности персистенции антигена в тканях. Течение обоих заболеваний также во многом зависит от интенсивности и длительности пребывания антигенов в дерме и эпидермисе, потому изучение состава клеточного инфильтрата в динамике представляет наибольшую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочкова Ю.В., Хлебникова А.Н. Клинико-патоморфологические ассоциации красного плоского лишая // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(5):286-90.
2. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров Р.А., Зайцев В.С., Ибрагимов К.У. и соавт. // *Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи*. Ташкент: Baktria Press; 2014.
3. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В., Оловьяншиников О.В., Куликова С.Ю. *Детская дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
4. Halevy S., Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2, Pt 1):249-55.
5. Kerl K. Histopathological patterns indicative of distinct adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:61-78.
6. Payette M.J., Weston G., Humphrey S., Jia De Yu, Holland K.E. Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33(6):631-43.
7. Khondker L., Wahab M.A., Khan S.I. Profile of lichen planus in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2010;19(2):250-3.
8. Weston G., Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(3):140-9.
9. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдилов А.А., Чупров И.Н., Агаев Р.А.О., Скрек С.В. и соавт. *Иллюстрированное руководство клинической диагностики по профессору Родионову*, М.: Издательский дом «Граница»; 2018.
10. Peter J.G., Lehloeny R., Dlamini S., Risma K., White K.D., Konvinse K.C., Phillips E.J. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: A global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):547-63.
11. Lage D., Juliano P.B., Metze K., de Souza E.M., Cintra M.L. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1199-205.
12. Chou S., Hwang S.J., Carlos G., Wakade D., Fernandez-Penas P. Histologic assessment of lichenoid dermatitis observed in patients with advanced malignancies on antiprogramed cell death-1 (anti-PD-1) therapy with or without Ipilimumab. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(1):23-7.

REFERENCES

1. Molochkova YuV, Khlebnikova AN. Clinical and pathological red flat depriving association. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(5):286-90. (in Russian)
2. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, Nasyrov RA, Zaitsev VS, Ibragimov KU, et al. *Dermatopathology of inflammatory skin diseases*. Tashkent: Baktria Press; 2014. (in Russian)
3. Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV, Olovyanishnikov OV, Kulikova SYu. *Children's dermatovenerology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
4. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2, Pt 1):249-55.
5. Kerl K. Histopathological patterns indicative of distinct adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:61-78.
6. Payette MJ, Weston G, Humphrey S, Jia De Yu, Holland KE. Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33(6):631-43.
7. Khondker L, Wahab MA, Khan SI. Profile of lichen planus in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2010;19(2):250-3.
8. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(3):140-9.
9. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikov AA, Chuprov IN, Agaev RA, Skrek SV, et al. *Illustrated clinical diagnostic guide by Professor Rodionov*, Moscow, Publishing house "Granitsa"; 2018. (in Russian)
10. Peter JG, Lehloeny R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, Phillips EJ. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: A global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):547-63.
11. Lage D, Juliano PB, Metze K, de Souza EM, Cintra ML. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1199-205.
12. Chou S, Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, Fernandez-Penas P. Histologic assessment of lichenoid dermatitis observed in patients with advanced malignancies on antiprogramed cell death-1 (anti-PD-1) therapy with or without Ipilimumab. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(1):23-7.