

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»**

На правах рукописи

Молочкова Юлия Владимировна

**Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта:
клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование
методов лечения**

14.01.10 –Кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Перламутров Юрий Николаевич,

доктор медицинских наук, профессор

Кильдюшевский Александр Вадимович

Москва - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1. Эпидемиология	19
1.2. Клинические формы атипичного красного плоского лишая кожи.....	22
1.3. Клинические формы атипичного красного плоского лишая полости рта и красной каймы губ.....	25
1.4. Клинические формы атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки половых органов.....	26
1.5. Течение.....	27
1.6. Диагностика	28
1.7. Дифференциальная диагностика.....	28
1.8. Методы лечения.....	29
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Характеристика клинических групп.....	39
2.2. Методы обследования	43
2.2.1. Клинический осмотр пациентов.....	43
2.2.2. Определение диагностических индексов	45
2.2.3. Метод проведения иммуногистохимического исследования с определением локализации Ki 67 и экспрессии E-кадгерина.....	49
2.2.4. Метод выявления фиксированных антител в биоптате кожи	51
2.2.5. Определение поверхностных дифференцировочных антигенов и адгезивных молекул на клетках периферической крови методом проточной цитофлуорометрии.....	52
2.2.6. Метод экстракорпоральной фотохимиотерапии.....	53
2.2.7. Методы статистической обработки полученных результатов.....	54
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56

ГЛАВА III. ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТИПИЧНЫХ ФОРМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛЕК.....	56
ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА В КЛЕТКАХ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ ПОЛОСТИ РТА, ЛЕЙКОПЛАКИИ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА.....	81
ГЛАВА V. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ АТИПИЧНЫМ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ КОЖИ.....	102
5.1. Клиническая характеристика I группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи.....	102
5.2. Иммунологическая характеристика I группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи.....	103
5.3. Клиническая характеристика II (контрольной) группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи.....	105
5.4. Динамика клинических проявлений у пациентов I и II (контрольной) групп после лечения	106
5.5. Динамика иммунологических показателей у пациентов I группы после лечения.....	108
ГЛАВА VI. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРА- НЕННЫМ АТИПИЧНЫМ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ КОЖИ С АТИПИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.....	118
6.1. Клиническая характеристика III группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта.....	118
6.2. Иммунологическая характеристика III группы пациентов с	

атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта.....	120
6.3. Клиническая характеристика IV (контрольной) группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта	122
6.4. Динамика клинических проявлений у пациентов III и IV (контрольной) групп после лечения.....	123
6.5. Динамика иммунологических показателей у пациентов III группы после лечения.....	126
6.6. Комплексный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами атипичного красного плоского лишая.....	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	140
ВЫВОДЫ.....	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аКПЛ	- атипичный красный плоский лишай
АТ	- антитела
ВАШ	- визуально-аналоговая шкала
ВГС	- вульвовагинально-гингивальный синдром
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДИКЖ	- дерматологический индекс качества жизни
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
КПЛ	- красный плоский лишай
МКА	- моноклональные антитела
МОП	- метоксипсорален
ПИФ	- реакция прямой иммунофлюоресценции
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РТПХ	- реакция «трансплантат против хозяина»
СОПР	- слизистая оболочка полости рта
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТИМП	- тканевые ингибиторы металлопротеиназ
тКПЛ	- типичный красный плоский лишай
тКПЛ СОПР	- типичный красный плоский лишай полости рта
УФО	- ультрафиолетовое облучение
ФДТ	- фотодинамическая терапия
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиография
ЭФХТ	- экстракорпоральная фотохимиотерапия
BRS	- behavior rating scores
DLQI	- dermatology life quality index
FITC	- флуоресцеина изотиоцианат
IL	- интерлейкин

IFN	- интерферон
Ig	- иммуноглобулин
PBS	- фосфатно-солевой буфер
RW	- реакция Вассермана
TNF	- фактор некроза опухоли
VAS	- visual analog scale

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день красный плоский лишай (КПЛ) остается актуальной проблемой не только в связи с его высокой распространенностью, но и отсутствием единой этиопатогенетической концепции. Этим в свою очередь обусловлено и отсутствие единой классификации КПЛ, хотя целый ряд авторов, по типу высыпных элементов, наряду с типичным КПЛ (тКПЛ) выделяет его атипичные клинические формы на коже (гипертрофическая, атрофическая, фолликулярная и др.) [Васильева Е.А. и др.; Гаджимуратов М.Н. и др. 2009; Летаева О.В., 2012 ; Мигалова Е. М. и др. 2014; Михеев Г.Н. и др. 2014] и слизистой оболочке полости рта (эрозивно-язвенная, гиперкератотическая, буллезная и др. [Grinspan D., 1977; Lanfranchi-Tizeira H.E. et al. 2003; Soria de Gonzalez A. et al. 2006], экссудативно-гиперемическая [Петрова, Л.В., 2002]. Эти атипичные формы заболевания характеризуются хроническим, часто резистентным к терапии течением [Мигалова Е. М. и др. 2014; Перламутров, Ю.Н., 2017]. В последние годы число больных с такими тяжело протекающими формами атипичного КПЛ (аКПЛ) заметно увеличилось [Хайретдинова К.Ф. и др. 2015], а частота КПЛ слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР), в том числе атипичного увеличилась в 2 раза [Ханова С.А. и др. 2013]. При этом сочетание кожных форм аКПЛ с аКПЛ слизистой оболочки (в том числе с предраковым) не только указывает на системность патологического процесса [Летаева О.В., 2012], но и требует особых подходов к лечению [Мигалова Е.М. и др. 2014].

Однако разработка эффективных методов лечения аКПЛ затруднена не только многообразием таких форм, но и выраженным клиническим сходством некоторых форм аКПЛ полости рта с лейкоплакией и плоскоклеточным раком полости рта. Это особенно актуально в связи с тем, что клинические проявления атипичного КПЛ СОПР (аКПЛ СОПР) с годами могут приобретать сходство с лейкоплакией, а также в связи с возможностью озлокачивания эрозивно-язвенной и гиперкератотической форм КПЛ СОПР [Молочков В.А. и др., 2011].

Все вышеперечисленное требует совершенствования дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР с лейкоплакией и плоскоклеточным раком такой локализации [Accurso V.T. et al., 2011; Gillenwater A.M. et al., 2013].

В настоящее время с этой целью используют данные гистологического исследования биоптата очага поражения, причем исключение плоскоклеточного рака может потребовать изучения ступенчатых срезов препарата [Qari H. et al., 2015]. Результаты гистологического исследования указывают на существенное повышение пролиферативной активности клеток при злокачественных процессах, по сравнению с предраковыми и воспалительными. Такая же зависимость была отмечена F.A. de Sousa и при иммуногистохимическом изучении индекса пролиферации маркера PCNA клеток КПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта [de Sousa F.A. et al., 2009]. Что касается индекса пролиферации Ki 67, то при КПЛ СОПР он составлял от 13 до 20% [De Sousa F.A. et al., 2009; Rosa E.A. et al. 2015]. Однако литературных данных о сравнительной оценке индекса пролиферации Ki 67 клеток очага поражения аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака в доступной литературе нами найдено не было. Не проводилось и детальное изучение особенностей локализации указанного маркера в ткани при этих болезнях.

С другой стороны, известна ассоциация злокачественного потенциала опухолей (в частности инвазии и дифференцировки клеток) с особенностями экспрессии в клетках адгезивных молекул, и в частности - E-кадгерина, закономерно обнаруживаемого на мембране клеток нормальной СОПР [Yogesh T.L. et al. 2011].

Однако экспрессия E-кадгерина на мембране эпителиальных клеток при КПЛ СОПР изучена недостаточно: в разных исследованиях интенсивность ее варьируют от нормальной до едва выраженной [Du Y. et al., 2015; Sridevi U. et al., 2015] с наибольшим снижением при атрофической и эрозивно-язвенной формах [Sridevi U. et al., 2015]. При лейкоплакии легкой и средней степени тяжести экспрессия маркера была мембранной и нормальной по интенсивности, при тяжелой - сниженной [Pigatti, F.M. et al., 2015], при плоскоклеточном раке - низкой [Yogesh T.L. et al. 2011; von Zeidler S.V. et al., 2014]. Приведенные данные

позволяют предполагать прогрессивное уменьшение нормальной мембранной экспрессии E-кадгерина и нарастание его аномальной экспрессии при лейкоплакии и плоскоклеточном раке СОПР, в отличие от аКПЛ СОПР.

С целью подтверждения этого предположения и разработки на этой основе нового метода дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации мы провели сравнительное изучение пролиферативной активности составляющих эти процессы клеток с использованием маркера к антигенам ядер пролиферирующих клеток Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина.

Терапия аКПЛ кожи, который нередко протекает в сочетании с типичными и атипичными высыпаниями на слизистых оболочках, требует от врача особого внимания и обычно проводится комплексно, с использованием современных средств и методов [Мигалова Е. М. и др., 2014]. Однако ввиду отсутствия на сегодняшний день ясного представления об этиопатогенезе КПЛ, лечение его носит преимущественно симптоматический характер, не исключает рецидивов заболевания [Григорьев С.С. и др., 2014].

С учетом этого, необходим поиск эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения аКПЛ и аКПЛ СОПР, разработанных в том числе на основе подбора однородной группы больных аКПЛ СОПР путем совершенствования дифференциальной диагностики его с лейкоплакией и плоскоклеточным раком той же локализации.

В связи с этим наше внимание привлек метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ), примененный рядом зарубежных авторов при генерализованном КПЛ, однако эти данные были основаны на единичных наблюдениях [Edelson R.L., 1991; Koppelhus U. et al., 2014; Adamski J. et al., 2015]. Что касается аКПЛ СОПР, то использующийся в лечении этой патологии цитостатик метотрексат давал многочисленные побочные эффекты и осложнения (гепатотоксичность, панцитопению и др.) и требовал после каждой кумулятивной дозы 1,5 г проведения биопсии печени [Kozub P. et al. 2011]. В этой связи, при разработке новых подходов к лечению

аКПЛ СОПР нами было обращено внимание на противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект низких доз метотрексата [Насонов Е.Л., 2000].

Степень научной изученности и разработанности исследования

Сложность диагностики и лечения КПЛ обусловлена нарастанием частоты многочисленных атипичных форм этого заболевания [Хайретдинова К.Ф. и др., 2015; Ханова С.А. и др., 2013]. Однако в связи с тем, что КПЛ является междисциплинарной проблемой, в решении которой участвуют дерматологи и стоматологи, требуется уточнение данных о частоте сочетанного аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР. Учитывая это, а также нередко тяжелое, резистентное к терапии и рецидивирующее течение таких сочетанных поражений, включая вульвовагинально-гингивальный синдром (ВГС), актуальным является оптимизация подходов к обследованию и лечению больных аКПЛ [Мигалова Е. М. и др., 2014]. Кроме того, в связи с клиническим сходством и возможностью трансформации аКПЛ СОПР в лейкоплакию и плоскоклеточный рак [Accurso B.T. et al., 2011; Fitzpatrick S.G. et al., 2014; Gillenwater A.M. et al., 2013; Taghavi Zenouz A. et al., 2012; Zvidi I. et al., 2012], актуальным также является совершенствование методов дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР от этих заболеваний. В этой связи наше внимание было обращено на опубликованные за рубежом данные иммуногистохимического изучения индекса пролиферации маркера PCNA в клетках аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта, свидетельствующие о существенном повышении этого индекса при злокачественных процессах, по сравнению с предраковыми и воспалительными [de Sousa F.A. et al., 2009]. Однако, данных о сравнительной оценке индекса пролиферации Ki 67 клеток очагов поражения аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака в доступной литературе нами найдено не было. Не проводилось и сравнительного изучения при указанных заболеваниях экспрессии на мембране эпителиальных клеток другого иммуногистохимического маркера злокачественного роста - E-кадгерин [Yogesh T.L. et al., 2011]. При КПЛ СОПР данные о его экспрессии были противоречивыми (экспрессия варьировала от нормальной до едва заметной) [Du Y. et al., 2015; Sridevi U. et

al., 2015]. При лейкоплакии легкой и средней степени тяжести экспрессия маркера была мембранной и нормальной по интенсивности, при тяжелой - сниженной [Pigatti, F.M. et al., 2015], при плоскоклеточном раке - низкой [Yogesh T.L. et al. 2011; von Zeidler S.V. et al., 2014]. Приведенные данные позволили сделать предположение о вероятном прогрессивном уменьшении нормальной мембранной экспрессии E-кадгерина при аКПЛ СОПР с нарастанием его аномальной экспрессии при лейкоплакии и плоскоклеточном раке полости рта. С целью подтверждения этих предположений и разработки на этой основе нового метода дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации нами было проведено сравнительное иммуногистохимическое изучение пролиферативной активности составляющих эти процессы клеток с использованием маркера пролиферации Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина.

Терапия аКПЛ наиболее сложна при его сочетании с аКПЛ СОПР и как правило проводится комплексно с применением системных кортикостероидов, иммуносупрессантов, ароматических ретиноидов. Однако в связи с неясностью этиопатогенеза этого заболевания, лечение его носит преимущественно симптоматический характер, нередко сопровождаясь выраженными побочными эффектами и осложнениями, а также не исключает рецидивов [Григорьев С.С. и др., 2014]. Это требует разработки новых эффективных методов лечения аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР, которые должны быть обоснованы патогенетически.

В связи с этим наше внимание привлек метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ), основанный на выделении мононуклеарных клеток периферической крови после перорального приема 8-метоксипсоралена (8-МОП), облучении этих клеток УФ-А с последующей их реинфузией пациенту, который с успехом применялся в лечении ряда больных генерализованным КПЛ [Edelson R.L., 1991; Koppelhus U. et al., 2014.; Adamski J. et al., 2015], а также успешное использование при аКПЛ СОПР антагониста фолиевой кислоты – метотрексата, оказывающее в низких дозах противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект [Насонов Е.Л., 2000]. Однако данные об эффективности ЭФХТ при аКПЛ

были основаны на единичных наблюдениях, без оценки патогенетической обоснованности метода.

Исходя из вышеуказанного, а также с учетом важной роли иммунных нарушений в развитии АКПЛ кожи и АКПЛ СОПР, при АКПЛ кожи нами было применено комплексное лечение с использованием нового метода адоптивной иммунотерапии –ЭФХТ (на курс 4 сеанса), а при АКПЛ кожи в сочетании с АКПЛ СОПР метода ЭФХТ (4 сеанса) в сочетании с однократной внутримышечной инъекцией метотрексата в дозе 10,0 мг, проводимой после второго сеанса ЭФХТ.

Цель исследования

Разработка комплексного лечебно-диагностического алгоритма, позволяющего индивидуализировать обследование и определить особенности применения экстракорпоральной фотохимиотерапии при различных формах и ассоциациях атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек полости рта.

Задачи исследования

1. Оценить структуру атипичных клинических форм красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек в популяции жителей региона Московской области.
2. Провести сравнительное исследование экспрессии маркера Ki 67 в клетках атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, веррукозной лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации с целью разработки метода их дифференциальной диагностики.
3. Провести сравнительное исследование экспрессии маркера E-кадгерина в клетках атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, веррукозной лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации с целью разработки метода их дифференциальной диагностики.
4. Установить особенности иммунных нарушений при атипичном красном плоском лишае кожи на основе проведения иммунофлюоресцентного анализа экспрессии линейных, адгезивных и активационных молекул.
5. Установить особенности иммунных нарушений при атипичном красном плоском лишае кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта на

основе проведения иммунофлюоресцентного анализа экспрессии линейных, адгезивных и активационных молекул.

6. Провести сравнительное изучение влияния экстракорпоральной фотохимиотерапии при атипичном красном плоском лишае кожи на динамику клинических показателей по сравнению с традиционной терапией на основании международных стандартов оценки эффективности, а также показать патогенетическую направленность метода.
7. Провести сравнительное изучение влияния экстракорпоральной фотохимиотерапии с метотрексатом при атипичном красном плоском лишае кожи в сочетании с атипичными поражениями полости рта на динамику клинических показателей по сравнению с традиционной терапией на основании международных стандартов оценки эффективности, а также показать патогенетическую направленность метода.

Научная новизна

1. Изучены клинические особенности различных форм аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР и частота их сочетаний.
2. Разработан новый метод дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта на основе иммуногистохимического определения в тканях очагов поражения маркера пролиферации Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина (патент РФ № 2651050).
3. Изучены особенности иммунного статуса больных аКПЛ кожи и аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ СОПР.
4. Разработан новый эффективный и патогенетически обоснованный метод комплексного лечения аКПЛ кожи с использованием ЭФХТ и доказана его высокая эффективность на основании международных стандартов оценки эффективности.
5. Разработан новый эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ СОПР с использованием ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекции 10 мг метотрексата; доказана его высокая эффективность на основании международных стандартов оценки эффективности.

6. Разработан комплексный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами аКПЛ.

Практическая значимость работы

В связи с недостаточной информативностью и трудоемкостью дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта путем гистологического исследования материала из очага поражения, полученного путем инцизионной биопсии, был разработан новый метод их различия на основе иммуногистохимического определения в инцизионном (punch) биоптате маркера пролиферации Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина. По результатам исследования разработан способ дифференциальной диагностики красного плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта, получен патент РФ №2651050.

На основании результатов клинико-иммунологического обследования больных аКПЛ кожи был разработан новый эффективный в отношении ближайших и отдаленных результатов, патогенетически обоснованный метод их комплексного лечения с использованием ЭФХТ.

На основании результатов клинико-иммунологического обследования больных аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ СОПР был разработан новый метод их лечения с использованием ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекции 10 мг метотрексата, эффективный в отношении как ближайших, так и отдаленных результатов и не сопровождавшийся иммуносупрессией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сочетание аКПЛ кожи с аКПЛ СОПР отличается большей тяжестью течения, резистентностью к проводимой терапии и частотой рецидивов, по сравнению с несочетанными поражениями, а также возможностью малигнизации эрозивно-язвенных и гиперкератотических очагов поражения.
2. Наиболее тяжелое течение аКПЛ СОПР было при эрозивно-язвенной форме и ВГС.

3. По уровню пролиферативной активности клеток и характеру их распределения в эпидермисе аКПЛ СОПР существенно отличается от лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации; достоверные различия отмечены и по расположению клеток, ядра которых экспрессировали Ki-67: при аКПЛ СОПР они располагались в базальном слое, при лейкоплакии – в базальном слое и надбазально, при плоскоклеточном раке – в базальном слое и надбазально, а также диффузно в опухолевых комплексах.
4. Мембранно-редуцированная экспрессия E-кадгерина была достоверно выше при лейкоплакии, чем при аКПЛ СОПР; при плоскоклеточном раке отмечалась цитоплазматическая экспрессия, в части клеток реакция отсутствовала, а при аКПЛ СОПР цитоплазматической экспрессии и отсутствия иммунореактивности не было.
5. Иммунологически аКПЛ кожи характеризуется увеличением количества активированных, за счет взаимодействия с CD38+, цитотолитических лимфоцитов, с высоким проапоптотическим потенциалом (выраженная корреляция с молекулой CD95+), способных к осуществлению трансэндотелиального перемещения за счет взаимодействия с интегриновой молекулой адгезии CD11b+ для последующего взаимодействия с клетками-мишенями (кератиноцитами) и существенным увеличением количества активированных, за счет взаимодействия с CD38+, CD3-CD16+ киллерных клеток, также имеющими возможность к трансэндотелиальной миграции, что обусловлено их ассоциацией с молекулами CD11b+.
6. Иммунологически больные аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ СОПР характеризуются увеличением высоко активных цитотоксических лимфоцитов, за счет взаимодействия с молекулой CD38+, и их возможностью к трансэндотелиальной миграции, через взаимодействие с интегриновой молекулой адгезии CD11b+, причем корреляционная зависимость этих клеток с молекулой межклеточной адгезии CD50+ свидетельствовала об их возможности осуществлять взаимодействие со своим лигандом CD54+ на кератиноцитах, индуцируя в них процессы апоптоза.
7. Использование метода ЭФХТ в комплексной терапии больных аКПЛ кожи высокоэффективно в отношении ближайших, отдаленных результатов и является пато-

генетически обоснованным, приводящим к уменьшению активности CD3+CD8+ лимфоцитов, их проапоптотического потенциала и возможности к взаимодействию с кератиноцитами; а также к утрате реактивности к кератиноцитам CD3-CD16+ клеток при сохранении их способности к трансэндотелиальной миграции.

8. Разработанный для лечения больных аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ СОПР метод на основе ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекции метотрексата не только высокоэффективен и удовлетворительно переносится больными, но и патогенетически обоснован, сопровождаясь уменьшением активационного потенциала CD3+CD8+ лимфоцитов и снижением способности естественных киллерных клеток (CD3-CD16+) к осуществлению трансэндотелиальной миграции.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследовательской работы внедрены в практическую деятельность отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и консультативно-диагностического отделения ГБУЗ МО МОККВД, а также используются в учебном процессе: при проведении практических занятий и чтении лекций врачам-ординаторам, на циклах первичной переподготовки и сертификационного усовершенствования врачей-дерматовенерологов на кафедре дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Личный вклад

Автором лично было проведено планирование и организация проведенных исследований по всем разделам диссертации. Автором были установлены цели и задачи, определен объем исследовательских методик, сформирован и обработан первичный клинический материал, проведены статистическая обработка, анализ, интерпретация и обобщение полученных данных. Лично автором осуществлялось ведение и наблюдение 80 пациентов аКПЛ кожи и полости рта, в частности после проведения лечения с применением ЭФХТ; осуществлялась работа с архивным материалом (17 историй болезни), проводился забор клинического материала для проведения гистологического и иммуногистохимического исследований. Вклад

автора был основным при подготовке публикаций по теме диссертации и при внедрении результатов исследования в лечебный и учебный процессы.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования были опубликованы в журналах: Альманах клинической медицины (2016,2017 гг.); Клиническая дерматология и венерология (2015 г.); Российский журнал кожных и венерических болезней (2016 г.); Исследования и практика в медицине (2016г.); в главах руководств для врачей: Дерматовенерология. Под редакцией Ю.С.Бутова, Н.Н. Потеева, В.Ю.Васеновой (2017 г.); Диабетологическая практика. Под общей редакцией А.В.Древалю (2017 г.), в собственных монографиях: Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы (2016 г.); Дерматология. Краткий справочник (2016 г.).

Материалы диссертации были представлены на научно-практической конференции с международным участием дерматологов и косметологов ЦФО РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (г. Москва, 2015г.); Междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (г. Москва, 2015г.); Межрегиональной научно-практической конференции дерматологов и косметологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (г. Москва , 2016г.); I съезде терапевтов Московской области с международным участием (г. Красногорск, 2017г.).

Результаты проведенной исследовательской работы отмечены Премией Губернатора Московской области в сфере науки и инноваций для молодых ученых и специалистов (2016г.).

Ведущие аспекты диссертации обсуждались на ежеквартальных Московских областных научно-практических обществах дерматовенерологов проводимых при отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании секции «Терапия» Учёного совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,

отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии, отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации, кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 14 ноября 2017 года.

Публикации

Результаты диссертационной работы отражены в 25 печатных работах, 16 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации. Имеется патент на изобретение № 2651050 «Способ дифференциальной диагностики красного плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта»

Структура и объем работы

Работа изложена на русском языке, на 186 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора отечественной и зарубежной литературы, главы «Материал и методы исследования», 4 глав собственных исследований: «Частота и клинические особенности атипичных форм красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек», «Особенности пролиферации и экспрессии E-кадгерина в клетках красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака», «Разработка метода лечения больных распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи», «Разработка метода лечения больных распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа проиллюстрирована 40 таблицами и 54 рисунками. Список литературы включает 225 источников (63 отечественных и 162 зарубежных)

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология

аКПЛ, как и тКПЛ является воспалительным дерматозом, характеризующимся поражением кожи и ее придатков, слизистых оболочек, пищевода, глотки, конъюнктивы глаза [11; 70; 158]. И хотя КПЛ является частым дерматозом, популяционная частота которого оценивается в 0,4-2,5% [7; 53; 163; 192] и за последние годы увеличилась более чем в 2 раза [15], частота аКПЛ при КПЛ кожи, а также клинические особенности таких сочетаний остаются неизученными как дерматологами, так и стоматологами. Между тем, на высокую распространенность аКПЛ указывал целый ряд отечественных и зарубежных исследователей [15; 23; 54; 97], считающих это заболевание важной междисциплинарной проблемой современной медицины, в решении которой наиболее важная роль отводится дерматовенерологам и клиническим стоматологам.

Повышенный интерес врачей к аКПЛ обусловлен его особым упорством к проводимой терапии и статистически значимой частотой малигнизации целого ряда клинических форм, прежде всего эрозивно-язвенной, причем раннее выявление аКПЛ способствует предотвращению его злокачественной трансформации и развитию связанных с ним стриктур влагалища, уретры, пищевода [31; 59; 109; 110; 172].

Как и КПЛ в целом, аКПЛ чаще поражает взрослых людей после 40 лет, преимущественно женщин [195].

Причина аКПЛ, как и КПЛ в целом, пока не ясна. Наиболее популярны неврогенная, интоксикационная, вирусная, инфекционно-аллергическая теории происхождения заболевания [26; 52]. Большинство же исследователей патогенез КПЛ связывают с аутоиммунным разрушением Т-клетками базальных кератиноцитов, измененных гипотетическими (вирусными, лекарственными др.) агентами. При этом главная роль отводится активации Th1 иммунного ответа, приводящей к апоптозу базальных кератиноцитов [115; 155]. Антигенпрезентирующие клетки

Лангерганса, количество которых значительно повышено в ранних элементах КПЛ, взаимодействуя с Т-лимфоцитами за счет активации aberrантной продукции провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8, AS/Apo-1 и Vcl-2, CXCL10), и превращают эти цитокины в цитотоксические, вызывающие дегенерацию и деструкцию кератиноцитов [6; 131]. Ключевая роль в данном процессе принадлежит IFN- γ , который приводит к индукции кератиноцитами молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-DR, молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), а также сигнального рецептора апоптоза Fas [212]. Отмечается также важная роль в патогенезе КПЛ Toll- рецепторов и IL-17 [106]. Особая роль в прогрессировании аКПЛ СОПР, сопровождающемся разрушением базальной мембраны, принадлежит матриксным металлопротеиназам (ММР), активность которых регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). При этом в развитии эрозивного аКПЛ СОПР важная роль придается повышению экспрессии коллагеназы (ММР-1) и стромелазина (ММР-3), а с повышением экспрессии ММР-19 связывают более высокую скорость заживления эрозий при аКПЛ СОПР [167].

Гипотезу об иммуноаллергическом патогенезе КПЛ косвенно подтверждают гистологические признаки этого дерматоза [8; 146]. Подтверждением аутоиммунной теории КПЛ является и развитие типичных для этого заболевания папул при реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [13; 19].

Недавние результаты ультраструктурного исследования показали, что в основе клеточных повреждений при КПЛ СОПР лежит аутолитический механизм, осуществляемый лизосомальными ферментами, и апоптотический – при участии митохондрий [46].

Традиционно выделяют типичные и атипичные клинические формы КПЛ кожи и слизистых оболочек [10,11,23,26,28,122,153,198]. При этом около 25% больных имеют только поражение слизистых оболочек (рта, головки полового члена, преддверия влагалища), которые могут не сопровождаться проявлениями на коже [26].

Типичный КПЛ характеризуется зудящей плоской полигональной папулой, розово-фиолетового цвета диаметром 1-5 мм с четкими границами, гладкой, блестящей поверхностью с центральным пупковидным вдавлением и кружевной сетью беловатых линий и/ или точек на поверхности, образующих сетку Уэкхема. Высыпания симметрично поражают сгибы предплечий и лучезапястных суставов, переднюю поверхность голеней и голеностопных суставов, крестец, шею, ягодицы, половые органы, иногда поражаются волосистая часть головы, лицо, ладони, подошвы [19; 28; 123]. Кожный процесс может быть распространенным и генерализованным вплоть до эритродермии. Типичные высыпания в полости рта при КПЛ представлены белыми сетчатыми пятнами или кружевной сетью беловатых линий, напоминающей сетку Уэкхема [94; 172].

тКПЛ и аКПЛ часто сочетаются с аутоиммунными заболеваниями (циррозом печени, хроническим активным гепатитом В и С, язвенным колитом, очаговой алопецией, витилиго, дискоидной красной волчанкой, склероатрофическим лихеном) [48; 218], разнообразной сердечно-сосудистой патологией, нефротическим синдромом [149]. Также была описана ассоциация КПЛ с сифилисом и анетодермией на фоне ВИЧ- инфекции [130].

Гистологически КПЛ характеризуется гиперкератозом (паракератозом) с неравномерным гранулезом, акантозом клеток мальпигиева слоя и эпидермальных отростков в виде зубьев пилы, вакуольной дистрофией базального слоя эпидермиса. В верхнем отделе дермы- диффузный полосовидный инфильтрат, вплотную примыкающий к эпидермису, его нижняя граница нечеткая, «размыта» инфильтратом, определяется экзоцитоз. В более глубоких отделах дермы- расширенные сосуды и периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, тканевых базофилов и меланофагов. На границе эпидермиса и дермы при окраске гематоксилином и эозином- эозинофильные округлые образования (коллоидные тельца или тельца Сиватта).

Методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) на границе эпидермиса и дермы определяют обильные скопления фибрина, в коллоидных тельцах - IgM, реже А и G, а также С3 компонент комплемента [15;85].

Гистологическая картина поражений при КПЛ слизистых оболочек подобна описанной выше, однако отсутствуют гипегранулез и гиперкератоз, но чаще встречается паракератоз [4; 5; 212].

1.2. Клинические формы атипичного красного плоского лишая кожи

Клинически аКПЛ кожи представлен следующими формами:

Атрофический КПЛ характеризуется атрофической бляшкой с с беловато-перламутровым оттенком и центральным западением или очагами гиперпигментации с фиолетовым краем. Поражает шею, грудь, живот, лучезапястные суставы, подмышечные впадины, гениталии [217].

Пигментный КПЛ характеризуется темно-коричневыми пятнами, папулами и/или бляшками на закрытых участках кожи: в сгибах конечностей и в складках [93; 113; 121; 135; 191]. Его важный симптом - пигментация, предшествующая формированию папул [14]. Характерно также наличие линейных ажурных фигур [191]. Зуд умеренный или отсутствует.

Фолликулярный КПЛ характеризуется утратой волосяных фолликулов, фолликулярным гиперкератозом, перифолликулярной эритемой и зудом. При этой форме наряду с фолликулярными и перифолликулярными элементами, расположенными изолированно или скученно с формированием разнообразных фигур, встречаются лихеноидные папулы, покрытые плотными сероватыми корками. При разрешении папул формируется поверхностная рубцовая атрофия, приводящая к перманентной потере волос за счет воспалительного повреждения волосяных фолликулов [87; 88; 91; 137]. Излюбленная локализация фолликулярного КПЛ - конечности, туловище, подмышечные впадины, паховые складки и волосистая часть головы (теменная, лобная, затылочная области), где папулы сливаются в диффузные очаги поражения, покрытые роговыми или серозно-кровянистыми корками. У многих больных на волосистой части головы развивается псевдопелада (синдром Литтля -Лассауэра) [49; 101]. Процесс нередко сопровождается интенсивным зудом и вне зависимости от метода лечения, приводит к рубцовой алопеции. Конечной стадией заболевания является псевдопелада Брока. Фоллику-

лярный КПЛ в 28-50% случаев ассоциируется с поражением кожи, ногтей и/или слизистых оболочек [86;88].

Буллезный КПЛ характеризуется развитием везикулобуллезных высыпаний на фоне зудящих папулезных элементов тКПЛ чаще нижних конечностей [215]. Методом ПИФ антитела вдоль базальной мембраны не выявляются [185].

Пемфигоидный КПЛ характеризуется развитием в местах травмы кожи пузырей и пузырьков с прозрачным содержимым, на фоне которых развиваются зудящие папулезные высыпания, как при тКПЛ [221]. В реакции ПИФ выявляют линейные депозиты IgG и в lamina lucida базальной мембраны C3 компонент комплемента, могут также присутствовать фибрин и IgM; коллоидные тельца Сиватта вдоль сосочкового слоя дермы, окрашенные на фибриноген или на IgG и IgM, [165]. Эта форма может быть проявлением паранеоплазии (рак почки и др.) [194].

Синдром перекрытия с красной волчанкой характеризуется расположенными в дистальных отделах конечностей синюшно-красными или фиолетовыми, с гипо- и гиперпигментацией, телеангиоэктазиями, атрофией, иногда с бородавчатыми, буллезными высыпаниями; шелушением и фолликулярным гиперкератозом. При гистологическом исследовании выявляют признаки обоих заболеваний, а при ПИФ –линейные депозиты IgG вдоль базальной мембраны и, характерные для КПЛ, отложения IgM, фибриногена и C3 компонента комплемента в сальных железах [159].

Синдром перекрытия со склероатрофическим лихеном характеризуется очагами в полости рта и/или на слизистой вульвы [16; 218].

Гипертрофический КПЛ характеризуется наиболее интенсивным зудом в симметричных очагах поражения главным образом на передней поверхности голеней и лодыжках [10; 140]. В этих местах возникают бородавчатые образования, возвышающиеся над уровнем кожи, с ноздреватой гиперкератотической поверхностью. Иногда клинически напоминает гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна [224]. Редким вариантом гипертрофического КПЛ является гипертрофический КПЛ вульвы [134]. Он проявляется зудящими фиолетовыми папулами и полигональными бляшками с сеткой Уэксема на поверхности, такими же как на

нижних конечностях: голенях, а также голеностопных и межфаланговых суставах. Характерные же для КПЛ гистологические признаки, такие как гипергранулез и базальноклеточная вакуолярная дегенерация, при этом могут отсутствовать [222].

Эритематозная форма характеризуется развитием внезапной диффузной малиновой эритемы на значительной поверхности туловища и конечностей. Папулы, типичные для КПЛ при этой форме практически неразличимы едва различимы или их вообще невозможно обнаружить [22].

Приплюснутый КПЛ возникает обычно на разгибательной поверхности конечностей (особенно голеней), иногда на других участках в виде плоских четко очерченных гипертрофированных папул диаметром 0,3-1,0 см с гладкой поверхностью и наличием на них сетки Уэкхема или образованных их слиянием сухими плоскими бляшками. Элементы имеют фиолетовый оттенок, слегка шелушатся, центральная часть их может западать и иметь узкий венчик эритемы. Эта форма характеризуется незначительным зудом и может сочетаться с типичными элементами КПЛ.

Эрозивно-язвенный КПЛ развивается при изъязвлении предшествующих (в том числе типичной) форм и является наиболее тяжелой формой КПЛ, поражающей взрослых и детей [92]. Эрозивно-язвенные очаги при нем неправильной формы с неровным дном и довольно крупных размеров (иногда диаметром до 4-5 см и более) могут быть на фоне бляшек, геморрагий или возникают после вскрытия буллезных элементов КПЛ. Чаще такие элементы локализуются в области стоп, пальцев и подошв, иногда - гениталий.

Ряд авторов выделяют также **кольцевидный** КПЛ, встречающийся примерно в 10% случаев [15; 89]; кольца редко бывают изолированными [129] и не сопровождаются зудом [76]; **линейный** КПЛ – представленный сгруппированными папулами, сливающимися в одну линию, расположенными по линиям Блашко или же по прямой линии [217], его разновидность – **зостериформный** КПЛ рядом авторов трактуется как индуцированный предшествующей заболеванием инфекцией Herpes Zoster феномен Кебнера [114; 174]; **односторонний** (унилатеральный) КПЛ, расположенный по линиям Блашко [124], **бородавчато-вегетирующий**

КПЛ (*lichen ruber verrucosus vegetans Klingmuller*), характеризующийся развитием на лихеноидном инфильтрате буллезных элементов, после вскрытия которых дно эрозий выполняется бородавчатыми (кондиломатозными) разрастаниями, напоминающими вегетирующую пузырчатку, и *акросерингиальный* КПЛ [125].

1.3. Клинические формы атипичного красного плоского лишая полости рта и красной каймы губ

Различают 5 клинических форм аКПЛ СОПР и губ [70]. При этом экссудативно-гиперемическая форма встречается в 25%, эрозивно-язвенная – в 23%, буллезная – в 3%, атипичная – в 4%, гиперкератотическая – в 1-2% случаев [33; 38; 171].

Гиперкератотическая форма характеризуется резко отграниченными очагами ороговения, на фоне которых могут присутствовать типичные папулы КПЛ [38; 58].

Экссудативно-гиперемическая проявляется белесоватыми элементами в виде полос, иногда дуг, колец, листьев папоротника на отечном, гиперемированном фоне слизистой оболочки чаще - щек, ближе к ретромалярному пространству и сопровождается болезненностью при приеме острой, грубой, горячей пищи [38; 58]; на красной кайме губ она характеризуется узелками беловато-перламутрового цвета, принимающими при слиянии вид полос и причудливых фигур, расположенных на ярко гиперемированном, отечном основании [171].

Буллезная форма характеризуется пузырьками и пузырями диаметром от 2мм до 1,5см с плотной покрывкой и серозным содержимым, вскрывающимися с образованием болезненных эрозий, которые быстро (в течение 10-12 дней) эпителизируются [58; 132; 179].

Эрозивно-язвенная форма (встречающаяся в 9-46% случаев) - самая тяжелая, являющаяся осложнением типичной, экссудативно-гиперемической или буллезной, возникает в результате травмы и развития на поверхности очагов поражения единичных или множественных эрозий [186]. При этой форме поражения красной каймы губ (чаще нижней) характеризуются выраженной застойной гипе-

ремией на всем их протяжении с эрозиями и язвами неправильной формы, покрытыми геморрагическими или серозными корками; по периферии эрозий и по всей красной кайме визуализируются типичные папулы [132].

При атипичной форме, которая встречается реже других [2], очаги локализуются на застойно-гиперемированной внутренней поверхности губ, за счет воспалительного инфильтрата и отека незначительно возвышаются. На их поверхности визуализируется слабое белесоватое помутнение эпителия [58].

Сочетание эрозивно-язвенного аКПЛ СОПР с гипертонической болезнью и сахарным диабетом получило название *синдрома Гриншпана-Потекаева*, при котором сахарный диабет может предшествовать дерматозу, являясь благоприятной «платформой» для развития кожных проявлений, возникающих на фоне гипергликемии и гиперглюкодермии [41].

Ряд авторов также различает *атрофическую* форму (встречающуюся в 5-44% случаев), представленную белыми сетчатыми атрофическими участками атрофии эритематозной слизистой оболочки [74].

Все атипичные формы КПЛ СОПР могут переходить одна в другую и часто протекают на фоне подавления клеточного звена иммунитета [157].

1.4. Клинические формы атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки половых органов

Вульварный эрозивный КПЛ чаще встречается в постменопаузальном периоде и характеризуется болезненными эритематозными и эрозивными поражениями вульвы и примерно в 20% случаев влагалища [196]. Расчесывание приводит к жжению клитора и влагалища, а также диспареунии. Поражения длительно персистируют и могут озлокачиваться (на сроке заболевания более 10 лет) [161].

При эрозивном КПЛ вульвы и влагалища часто поражаются полость рта и кожа, иногда - анус (5%), пищевод (1%), слезный канал (0,5%). Кожные поражения при КПЛ половых органов обычно сопровождаются зудом или жжением [119].

Одна из редких форм эрозивного КПЛ слизистых оболочек - *ВГС* или *синдром Хевитта-Пелиссе*. Это хроническое заболевание, характеризующееся эрозиями и десквамацией вульварной, вагинальной и гингивальной слизистой оболочки с предрасположенностью к формированию в различных местах рубцов и стриктур [83; 173].

Поражение половых органов при нем проявляется высыпаниями на внутренней поверхности малых половых губ, преддверия и стенок влагалища, болью, выделениями из влагалища, дизурией, диспареунией, а поражения полости рта обычно асимптомны и сопровождаются гиперемией и эрозиями в области щек, языка и чаще всего - десен [160].

Течение синдрома хроническое (поражения могут сохраняться десятилетиями), причем манифестация отдельных симптомов не всегда синхронна [84].

Анальные поражения при аКПЛ характеризуются лейкокератозом, гиперкератозом, трещинами и эрозиями [15].

Иногда КПЛ поражает *конъюнктиву глаза* (часто протекает по типу рубцового конъюнктивита, который может привести к потере зрения [81; 216], слизистую оболочку *глотки, желудка* [182; 200; 219].

1.5. Течение

Продолжительность периода активной болезни при тКПЛ составляет от 1 до 2 лет [205]. Течение аКПЛ менее благоприятно - он нередко персистирует на протяжении многих лет и даже десятилетий, в первую очередь это касается гипертрофической, атрофической, фолликулярной форм КПЛ, экссудативно-язвенной формы КПЛ СОПР и поражений рта при ВГС [84]. Это существенно снижает качество жизни пациента, особенно женщин, у которых формируется социальная дезадаптация, дефензивность [40].

КПЛ СОПР в среднем существует около 5 лет и в связи с высокой пролиферативной активностью и хромосомной нестабильностью клеток [170] может трансформироваться в рак. Частота злокачественной трансформация его в плоскоклеточ-

ный рак варьирует от 0,5 до 7% случаев и наиболее часто происходит при эрозивно-язвенной форме болезни, считающейся факультативным предраком [109; 203; 225].

КПЛ кожи трансформируется в плоскоклеточный рак существенно реже, чем КПЛ слизистых оболочек. К 2007 г. в мире было описано менее 50 таких случаев [148]. Чаще всего в них указывалось отмечается озлокачествление гипертрофического КПЛ [117; 193].

1.6 Диагностика

Диагноз аКПЛ кожи и слизистых оболочек устанавливается, главным образом, клинически [210]. Однако многообразие клинических форм аКПЛ и, проявлений его с другими воспалительными заболеваниями полости рта затрудняет диагностику этого заболевания. Наиболее принятым на сегодня методом подтверждения диагноза является гистологическое исследование биоптата очага поражения [2].

1.7 Дифференциальная диагностика

Следует отличать аКПЛ от таких входящих в состав синдромов его перекрытия заболеваний как буллезный пемфигоид, склероатрофический лишай, красная волчанка.

Особые затруднения вызывает диагностика аКПЛ слизистых оболочек [26].

Поскольку клинические проявления аКПЛ СОПР с годами могут приобретать сходство с лейкоплакией, а также в связи с высокой пролиферативной активностью и хромосомной нестабильностью клеток КПЛ СОПР, он может трансформироваться в плоскоклеточный рак, что требует совершенствования дифференциальной диагностики указанных заболеваний такой локализации [64; 118].

В настоящее время с этой целью используют данные гистологического исследования биоптата очага поражения, причем для исключения плоскоклеточного рака может потребоваться изучение ступенчатых срезов препарата [184]. Результаты гистологического исследования указывают на существенное повышение пролиферативной активности клеток при злокачественных процессах, по сравнению с предраковыми и воспалительными. Такая же зависимость была отмечена F.A. de Sousa при иммуногистохимическом изучении индекса пролиферации маркера

PCNA клеток аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта [99]. Что касается индекса пролиферации Ki 67, то при КПЛ СОПР он варьировал от 13 до 20%, а при лейкоплакиях полости рта составлял в среднем 36% [100; 187]. Однако литературных данных о сравнительной оценке индекса пролиферации Ki 67 клеток очага поражения аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака в доступной литературе нами найдено не было.

С другой стороны, хорошо известна ассоциация злокачественного потенциала опухолей (в частности инвазии и дифференцировки клеток) с особенностями экспрессии в клетках адгезивных молекул и в частности - E-кадгерина, который закономерно обнаруживается на мембране клеток нормальной СОПР [220].

Однако литературные данные об экспрессии E-кадгерина на мембране эпителиальных клеток при КПЛ СОПР весьма противоречивы. В разных исследованиях его экспрессия варьировала от нормальной по интенсивности до едва выраженной [102; 199]. Наибольшее снижение было отмечено при таких атипичных формах КПЛ СОПР, как атрофическая и эрозивно-язвенная [199]. При лейкоплакии легкой и средней степени отмечалась преимущественно нормальная мембранная экспрессия этого маркера, а при тяжелой дисплазии она снижалась [180]. При плоскоклеточном раке снижение интенсивности экспрессии E-кадгерина было еще существеннее или его экспрессия отсутствовала [214; 220]. Приведенные данные позволяют предполагать прогрессивное уменьшение нормальной мембранной экспрессии E-кадгерина и нарастание его аномальной экспрессии или отсутствие реакции при лейкоплакии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, в отличие от аКПЛ СОПР.

1.8. Методы лечения

Терапия аКПЛ, который нередко протекает в сочетании с типичными и атипичными высыпаниями на слизистых оболочках требует от врача особого внимания и обычно проводится комплексно, с использованием современных средств и методов [26]. Однако ввиду отсутствия на сегодняшний день ясного представле-

ния об этиопатогенезе КПЛ, лечение его носит преимущественно симптоматический характер и не исключает рецидивов [13].

При ограниченном аКПЛ кожи терапией выбора являются местные кортикостероиды I и II классов [15]. Для уменьшения зуда применяют антигистаминные препараты и противозудные местные средства (с ментолом, лидокаином и др.).

При гипертрофическом КПЛ кожи применяют мазь элоком С под окклюзионную повязку, проводят химическую деструкцию очага 5-фторурацилом, 33% трихлоруксусной кислотой, подофиллотоксином, при неэффективности этих методов назначают внутриочаговые инъекции триамсинолона [150].

При фолликулярном КПЛ кожи применяют антигистаминные препараты, элоком, внутриочаговые инъекции триамсинолона, синтетические антималярийные препараты, ретиноиды, преднизолон (внутри по 30-40 мг в сутки в течение 3 месяцев), короткие курсы циклоспорина [77].

При неэффективности местного лечения применяют внутрь синтетические антималярийные препараты (делагил) [1].

При резистентности к лечению назначают метотрексат внутримышечно 15-20 мг 1 раз в неделю, в течение 10 недель; внутривенные инъекции циклоспорина, или пероральный прием по 2,5-5 мг/кг/ в сутки в 2 введения (приема) на протяжении 3-4 недель (продолжительность приема не дольше 6 месяцев, это связано с нефротоксичностью) [72; 111; 128; 164] или циклофосфамид внутримышечно по 50-100 мг/сут в течение 5-7 недель. Сообщается также о применении при КПЛ азатиоприна [160] и ацитретина (внутри по 30мг в сутки в течение 8 недель) [185].

При неострых формах распространенного аКПЛ кожи используют узкополосную УФ-В-терапию, эффективность которой основана на активации выработки противовоспалительных цитокинов [197]. При генерализованном или упорном к проводимому лечению аКПЛ проводят УФ-А1 терапию [183; 190], а также сочетанную узкополосную средневолновую (311нм) и широкополосную длинноволновую (320-400 нм) фототерапию [63]. Резистентные к лечению очаги аКПЛ полости рта, включая диспластические, удаляют хирургически или воздействуют лучами лазе-

ра, реже применяют аппликации мази с блеомицином, витамином А или ацитретин [90; 156].

При аКПЛ СОПР проводят гигиеническую обработку полости рта, которая наиболее важна при стоматологической патологии. Во время санации необходимо устранять местные травмирующие факторы - провести шлифовку острых краев зубов и рациональное протезирование после консультации врача-ортопеда. Также назначается диета с исключением грубой, горячей, пряной пищи и отказ от курения [20]. В комплексном лечении аКПЛ СОПР рекомендуется применение антиоксидантов [45], так как от степени оксидативных нарушений зависит интенсивность воспалительного процесса [50;51].

При *эрозивных* и *эрозивно-язвенных* поражениях полости рта показаны полоскания полости рта 2-3% раствором борной кислоты, натрия гидрокарбоната, 1% танина; применение солкосерил – дентальной адгезивной пасты [1], адгезивной мази с бета-аминокапроновой кислотой [55], полимерной пленки, содержащей природный биологически активный нафтохинон- шиконин [1], топических кортикостероидов (гидрокортизон, тридерм и др.) [61; 62; 204], коллагенсодержащих препаратов, лечебных паст и пробиотика [34].

Н.Ю.Миропольская и соавт. отмечали уменьшение очага эрозивно-язвенного КПЛ СОПР в 2 раза на фоне противопаразитарной терапии, проводимой по поводу наличия у больных гельминтов [27].

Закрепляет результат местной и системной терапии КПЛ СОПР лечение сопутствующих очагов хронической инфекции (пародонтита) [3], общеукрепляющая терапия и изменение характера питания [24], рациональное протетическое лечение [12].

Полоскания полости рта 25% раствором тетрациклина, действующим на грамположительные и грамотрицательные бактерии и простейшие, подавляющим уровень Т-лимфоцитов, ММП и продукцию цитокинов, приводит к снижению боли и полной эпителизации эрозий после 6- недельного лечения [104]. Однако длительность (6 недель) лечения и связанные с препаратом побочные эффекты (раз-

дражение пищеварительного тракта, гиперчувствительность) ограничивают его применение [188].

По данным большинства исследователей, на сегодня терапией 1-й линии аКПЛ СОПР являются местные кортикостероидные препараты I и II классов с сильным противовоспалительным действием, снижающие продукцию цитокинов, а также количество и функции различных иммунных клеток в местах воспаления [47; 181], но их применение нередко приводит к кандидозу полости рта, что требует назначения противогрибковой терапии [166].

Ускоряют эпителизацию эрозий аппликации мази такролимус (иммуносупрессивного препарата, который угнетает формирование цитотоксических лимфоцитов, снижает активацию Т-клеток, а также уменьшает зависимость от Т-хелперов В-клеточную пролиферацию, формирование лимфокинов (IL-2, IL-3, IFN- γ) и экспрессию IL-2 и крем пимекролимус (препятствующего высвобождению тучными клетками биологически активных веществ) [176; 213].

Системные кортикостероиды резервируются для обострений и распространенных поражений, не отвечающих на терапию местными кортикостероидами. При этом назначают короткие курсы преднизолона или бетаметазона [60; 162], реже применяют внутриочаговые инъекции гидрокортизона, дексаметазона, триамсинолона [143; 150; 208], однако они болезненны, не обязательно эффективны и могут приводить к атрофии слизистой [206]. Применение системных кортикостероидов приводит к множеству побочных эффектов и осложнений (гипергликемия, нарушения водно-электролитного обмена, повышение артериального давления, язвенный эффект, миопатия, катаракта, глаукома, нарушения психики, остеопороз, асептические некрозы кости, тромбэмболические нарушения, гематологические изменения, угнетение функции коры надпочечников и т.д.) [9].

Для уменьшения воспаления и боли при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР используют доксициклин (внутри по 0,1 г 2 раза в день в течение 14 дней с назначением в дальнейшем курса гистоглобулина) [1], полоскания с циклоспорином А [78].

На иммуномодулирующем эффекте основано успешное применение при аКПЛ СОПР ретиноидов как в виде монотерапии, так и в комплексе с кортикостероидными препаратами, но они недостаточно эффективны при эрозивной форме КПЛ СОПР [189].

Из иммуносупрессантов при аКПЛ СОПР применяется мофетила микофенолат - препарат, селективно ингибирующий пролиферацию Т- и В-лимфоцитов в местах воспаления путем подавления инозин-монофосфатдегидрогеназы и нарушающий антигенную презентацию [95]. Однако он недостаточно эффективен и требует длительного лечения [151].

Более обнадеживающие результаты при КПЛ СОПР дает метотрексат [152] - антагонист фолиевой кислоты с широким спектром противовоспалительного и иммуносупрессивного действий, обеспечивающий снижение клеточной пролиферации, повышение клеточного апоптоза, изменение экспрессии молекул клеточной адгезии, оказывающий влияние на продукцию цитокинов и, что самое важное, – повышающий уровень противовоспалительного агента –эндогенного аденозина [147].

Метотрексат подавляет оксидативную активность нейтрофилов, ингибирует скопления воспалительных клеток путем модуляции экспрессии молекул адгезии таких как бета2 интегрин, L- селектин и молекула адгезии CD11b/CD18, препятствует Fc-гамма рецепторопосредованной активности фагоцитов, подавляет продукцию оксида азота и синтез его макрофагами, а также провоспалительные цитокины TNF- α , IL-2, IL-6 и IL-8 [121; 207]. При этом низкие дозы метотрексата (7,5 мг в неделю) обеспечивают выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект препарата за счет переключения синтеза цитокинов с Th1 (IL-2, IFN- γ) на Th2 (IL-10) тип [32]

Метотрексат используется преимущественно при кожном [136] и вульвовагинальном [82] аКПЛ и его использование при аКПЛ СОПР изучено недостаточно. Лишь отдельные авторы применили его при аКПЛ СОПР, причем это сообщения основаны на ограниченном клиническом материале. Так, D.C. Torti и соавт (2007) применили его внутрь по 2,5-12,5 мг в неделю при тяжелых агрессивных формах

КПЛ СОПР [208], а I. Manousaridis и соавт.(2013) отметили его хорошую переносимость, как препарата второй линии, для лечения упорных случаев КПЛ СОПР [164].

Отдельные авторы отмечали эффект при аКПЛ СОПР дапсона, обладающего противовоспалительной активностью путем подавления миграции полиморфноядерных лейкоцитов [211], полиоксидиния, восстанавливающего функцию фагоцитирующих клеток крови [43], антиоксиданта мексидола [44], комбинации витаминного комплекса Менопейс и анксиолитика Адаптола [37].

Ряд авторов при упорном аКПЛ, протекающем на фоне гангренозной пиодермии, а также при ВГС и КПЛ пищевода применяли инфузии ретуксимаба (моноклональное антитело анти-CD-20) [168;127;120].

Из ингибиторов TNF- α – моноклональных антител, обладающих противовоспалительной и иммунорегуляторной активностью- в лечении аКПЛ СОПР чаще используют этанерцепт, но его высокая стоимость и необходимость длительного лечения существенно ограничивает использование метода [223]. Побочные эффекты - помимо уплотнений в месте инъекции - повышенный риск присоединения вторичных инфекций, сердечная недостаточность, развитие злокачественных новообразований [141].

Ряд авторов отмечают эффективность при тяжелом эрозивном аКПЛ СОПР лазеротерапии [35;39], в том числе на акупунктурные точки [25] и фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами толуидиновым синим и 8-метоксипсораленом (8-МОП), в связи с ее способностью к индукции апоптоза гиперпролиферирующих воспалительных клеток [133;36]. По мнению авторов, метод является минимально инвазивным и оказывает эффект без формирования рубцов.

ФДТ наряду с хирургической эксцизией и лазерным удалением, а также, аппликацией цитостатиков (блеомицина) и системных препаратов витамина А используют при аКПЛ СОПР с явлениями озлокачествления [66].

При наличии бляшек в полости рта применяют хирургические методы- кюретаж и криохирургию с использованием свободных мягких тканевых лоскутов. Метод не используется при эрозивной и атрофической формах КПЛ СОПР. Кроме

того, после удаления нередко отмечаются рецидивы и развитие новых высыпаний по типу феномена Кебнера [75].

Криодеструкция жидким азотом приводит к быстрому заживлению очагов поражения без рубцевания и кровотечений, но ее проведение ограничено в связи с происходящим при этом разможжением соседних здоровых тканей и необходимостью повторных визитов к врачу [71].

В литературе приводятся данные о положительном влиянии на лечение КПЛ физиотерапевтических методов. В комплексном лечении аКПЛ СОПР используется физиотерапия: УФ-облучение, гипербарическая оксигенация, лазерная абляция, а также индуктотермия поясничной области, диадинамические токи, дозированный очаговый вакуум [56]. Среди современных физических методов воздействия в дерматологии и стоматологии выделяют также лазерное излучение. Лазерную абляцию очагов аКПЛ СОПР осуществляют лучами углекислотного лазера. Однако результаты рандомизированных исследований эффективности этого метода, по сравнению с местным применением кортикостероидов, довольно противоречивы. Одни исследователи отмечали преимущество при эрозивном и атрофическом КПЛ СОПР лазеров [68; 98; 139; 156; 177], другие – мазей дексаметазона, триамсинолона и 0,05% клобетазола [42; 98]. А S. Arunkumar и соавт. считают, что эти лазеры следует использовать как альтернативу в рефрактерных случаях аКПЛ СОПР [73].

Лазер на иттриум-алюминиевом-гранате, испускающий инфракрасный свет, используется для термальной коагуляции, абляции и испарения. При λ 2,94 мкм он был эффективен у 2 женщин с КПЛ СОПР, не отвечавших на местные кортикостероиды, у которых произошло быстрое заживление эрозий с легким дискомфортом и скудным кровотечением во время и после лечения. Однако в одном случае через 15 месяцев процесс рецидивировал [112]. Осложнения при его применении включают длительную эритему, пурпуру, эрозии, пигментные нарушения, формирование рубцов [169].

Эксимерный лазер с λ 308 нм, излучающий монохромный когерентный свет и вызывающий иммуномодулирующие эффекты [69; 156; 178] применялся в

2 случаях рефрактерного аКПЛ СОПР, что привело к полной ремиссии, но через 4 месяца в одном случае наступил рецидив [144]. Лечение переносилось хорошо, побочные эффекты включали эритему, гиперпигментацию, пузыри, эрозии, зуд. По данным M.Trehan и C.R. Taylor, его использование в лечении 5(75%) больных привело к выраженному улучшению без рецидива в течение от 2 до 17 месяцев и побочных эффектов, у 2 отмечалось улучшение, у одного эффект отсутствовал [209].

R. Kassem и соавт. при эрозивном КПЛ СОПР с успехом применили УФ-В, при этом через 8 недель у 9 больных наступило выздоровление, у 5 улучшение, но в 4 случаях возник рецидив. Побочные эффекты сводились к преходящему нарушению зрения в одном случае [138]. В целом же побочные эффекты при применении УФ-В включают острую эритему, гиперпигментацию, снижение остроты зрения, зуд, развитие эрозий и пузырей, а также канцерогенный риск со стороны слизистой оболочки полости рта [67].

ПУВА –терапия с 8-МОП обладает антипролиферативным эффектом, связанным с подавлением репликации ДНК и апоптозом воспалительных клеток, а также супрессивным действием на Т-клетки и экспрессию цитокинов, что приводит к подавлению иммунного ответа. Кроме того, псоралены прямо взаимодействуют с клеточными компонентами и непрямо модифицируют их через реактивные кислородные соединения [154]. Метод эффективен при рефрактерных к местным кортикостероидным препаратам случаях аКПЛ, но высокая частота побочных эффектов (тошнота, глазные симптомы, головная боль, зуд, фотосенсибилизация) и канцерогенный эффект в отдаленной перспективе [80; 96; 201] существенно ограничивают ее применение.

Ввиду неблагоприятных общих и локальных эффектов ПУВА-терапии, в середине 1980-х годов, ряд исследователей пришел к выводу о возможности использования при распространенном и генерализованном КПЛ метода ЭФХТ, который ранее успешно применялся не только при Т-клеточной лимфоме кожи, но и при КПЛ-подобной РТПХ, аутоиммунных заболеваниях (системная склеродермия, системная красная волчанка, вульгарная пузырчатка, ревматоидный артрит,) [29; 30; 65; 103;

145] – болезнях патогенез которых связан с нарушениями клеточного звена иммунитета [108].

Метод основан на приеме 8-МОП, лейкоферезе, УФ-А облучении выделенных из периферической крови мононуклеарных клеток и их последующей реинфузии пациенту [29].

Основным в действии метода ЭФХТ при Т-клеточной лимфоме кожи является активация антигенпрезентирующих клеток для индукции антиклонотипического иммунного ответа и запуска механизма апоптоза опухолевых клеток [142; 202]. Однако данные об эффективности ЭФХТ при аКПЛ основаны на единичных наблюдениях. В этой связи особый интерес вызывает сообщение о выраженном и стойком клиническом эффекте ЭФХТ (по 3 сеанса в месяц, на курс 24 сеанса) при резистентном лечении эрозивном аКПЛ СОПР, в том числе, сочетающимся с генерализованным КПЛ кожи [79; 126] и резистентными к лечению (циклоспорином, азатиоприном, ПУВА-терапией, ацитретином, преднизолоном) болезненными эрозиями подошв и рубцовой алопецией волосистой части головы (синдром Грэхема-Литтля-Лассауэра) [105]. На патогенетическую направленность метода при КПЛ указывают данные ряда исследователей, в соответствии с которыми эффект ЭФХТ при этом заболевании сопровождался выраженным уменьшением количества Т-лимфоцитов в крови при сохранении стабильного уровня В-лимфоцитов и естественных киллерных клеток [126].

Метод обычно удовлетворительно переносится. Побочные эффекты бывают редко и включают гипотонию, анемию, зуд, лихорадку, которые могут возникать во время или после его проведения [142].

Таким образом, аКПЛ является недостаточно изученной медицинской проблемой. Он характеризуется высокой частотой атипичных форм поражения кожи и СОПР. При этом эрозивно-язвенные поражения являются предраковыми и требуют более эффективного отличия от лейкоплакии плоскоклеточного рака. Что касается лечения аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР, то оно недостаточно эффективно, нередко сопровождается побочными эффектами и не всегда дает стойкий клинический эффект.

Исходя из этого и важной роли иммунных нарушений в развитии аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР, наше внимание было обращено на применение при аКПЛ кожи и слизистой оболочки полости рта нового метода адоптивной иммунотерапии - ЭФХТ, а также на успешное использование при аКПЛ СОПР антагониста фолиевой кислоты-метотрексата.

Оценке частоты аКПЛ и аКПЛ СОПР, разработке нового метода дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации на основе иммуногистохимического изучения активности при них маркера к антигенам ядер пролиферирующих клеток Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина, а также разработке методов комплексной терапии аКПЛ, в том числе в сочетании с аКПЛ СОПР с использованием ЭФХТ и метотрексата посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических групп

В работе представлены данные клинико-лабораторного обследования и ретроспективного изучения историй болезни 97 больных аКПЛ - жителей Москвы и Московской области, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского в период с 2005 по 2017 гг. Среди них было 42 (43,3%) мужчины и 55 (56,7%) женщин в возрасте от 17 до 85 (в среднем $51 \pm 13,46$) лет со сроком болезни от 1,5 месяцев до 40 лет (1 год [6 месяцев; 3 года]).

Ввиду клинического сходства аКПЛ СОПР с лейкоплакией и возможностью трансформации аКПЛ СОПР в плоскоклеточный рак, с целью разработки нового эффективного метода их дифференциальной диагностики в работе были использованы 36 гистологически верифицированных биоптатов СОПР, в том числе 16 больных аКПЛ СОПР (в 6 случаях с эрозивно-язвенной, в 5 – с гиперкератотической, в 3 - с экссудативно-гиперемической, в 2 – с атрофической формами), 13 – веррукозной лейкоплакией, 7 – плоскоклеточным раком СОПР.

Исходя из особой тяжести и устойчивости к проводимой терапии как аКПЛ кожи, так и аКПЛ СОПР, оценка эффективности и патогенетической направленности комплексного использования ЭФХТ изучалась нами в двух группах параллельно с двумя группами сравнения (контрольные группы).

Больные **I группы** получали ЭФХТ (4 процедуры, проводимые через день) в комплексе со *стандартной терапией* (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; такегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; аппликации кортикостероидной мази (элоком, акридерм, адвантан). В эту группу входили 23 больных распространенным аКПЛ кожи, в том числе пигментным (10 случаев), гипертрофическим (8), атрофическими (4) и синдромом перекрытия гипертрофического КПЛ и дискоидной красной волчанки (1); в 7 (30,4%) случаях у них имелся тКПЛ СОПР, в 4

(17,4%)- сетчатые поражения слизистой оболочки половых органов, которые в 3 (13%) случаях сочетались с КПЛ СОПР).

Больные **II (контрольной)** группы получали только *стандартную терапию*. В нее были включены 20 больных распространенным АКПЛ кожи, в том числе гипертрофическим (7 случаев), фолликулярным (6), усеченным (3), пигментным (1), атрофическим (1), буллезным (1), эритематозным (1); в 2 случаях АКПЛ кожи сочетался с тКПЛ СОПР. Более подробные данные о пациентах сравниваемых групп представлены в **табл.1,2**

Таблица 1

Характеристика больных I и II (контрольной) групп

Показатели	I группа	II группа
Мужчин	8	10
Женщин	15	10
Возраст (лет)	34-66 (52,1±10,2)	20-85 (51,5±15,1)
Длительность болезни	От 6 мес до 25 лет (9 месяцев [7 месяцев; 14 лет])	От 3 мес до 15 лет (7,5 месяцев [6 месяцев; 1 год])
Длительность болезни до 1 года	13	15
Длительность болезни 2-3 года	4	1
Длительность болезни 5-25 лет	6	4
Устойчивость к проводимой терапии	13(56,5%)	4(20%)
Рецидивное течение	6(26,1%)	6(30%)
Лечились ранее	13(56,5%)	9(45%)
Системные кортикостероиды	7	4
Цитостатические препараты	2	-
Плазмаферез	-	1
ПУВА-терапия	2	-

Таблица 2

Характеристика больных I и II (контрольной) групп по характеру сопутствующей патологии

Показатели	I группа	II группа
Астено-невротический синдром	7	4
Гипертоническая болезнь	4	2
Ишемическая болезнь сердца	-	2
ЛОР-патология	3	1
Болезни системы пищеварения	5	2
Аутоиммунный тиреоидит	1	-
Туберкулез легких	-	1
Красная волчанка	1	-
Гинекологическая патология	1	1
Сахарный диабет	1	3
Варикозная болезнь вен	-	1
Витилиго	-	1
Хроническая дыхательная недостаточность	-	1
Количество сопутствующих заболеваний на одного больного	1	1

В **I группе** индекс ILP составлял $14,4 \pm 2,6$ баллов; индекс зуда BRS $4,0 [2,00; 5,00]$ баллов; ДИКЖ - $18,7 \pm 5,2$ баллов

Во **II (контрольной) группе** индекс ILP составлял $12,6 \pm 2,3$ баллов; индекс зуда BRS $3,0 [3,00; 5,00]$ баллов; ДИКЖ $16,4 \pm 4,7$ баллов

Таким образом I и II (контрольная) группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям, течению и тяжести кожного процесса, частоте и характеру сопутствующей патологии, а также проводимому ранее лечению.

Больные **III группы** получали ЭФХТ (4 процедуры, проводимые через день) в комплексе с однократной внутримышечной инъекцией *метотрексата* в дозе 10,0 мг, проводимой после 2 процедуры ЭФХТ и *стандартной терапией* (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; на кожу кортикостероидные мази (элоком, акридерм, адвантан); полоскания полости рта 0,1% раствором хлоргексидина; наружно на эрозии: холисал гель). В III группу не входили пациенты с алкогольной зависимостью, хронической печеночной недостаточностью, а также, в связи с подтвержденным тератогенным эффектом метотрексата [175], в нее не были включены беременные, а также фертильные, планирующие беременность женщины. Все пациенты этой группы были проконсультированы онкологом и по результату консультации им был назначен метотрексат.

Эта группа включала 18 пациентов, страдавших в 7 случаях гипертрофической, в 6 пигментной, в 4 атрофической, в одном – фолликулярной формой АКПЛ кожи, среди которых КПЛ СОПР характеризовалось гиперкератотической формой - в 8, эрозивно-язвенной – в 5, экссудативно-гиперемической – в 5 случаях); слизистые оболочки половых органов были поражены в 10 случаях (в 3 носили эрозивный, в 7 - сетчатый характер). В одном случае был диагностирован ВГС.

Больные **IV (контрольной) группы** получали *стандартную терапию*. Группа включала 17 пациентов, страдавших в 6 случаях гипертрофической, в 6 пигментной, в 3 случаях атрофической, в 2 случаях фолликулярной формами КПЛ кожи, среди которых поражение СОПР характеризовалось гиперкератотической формой - в 9, эрозивно-язвенной – в 6, экссудативно-гиперемической – в 2 случа-

ях); слизистые оболочки половых органов были поражены в 3 случаях (в 2 носили эрозивный, в одном - сетчатый характер). По одному случаю приходилось на ВГС и синдром Гриншпана -Потекаева. Более подробные данные о пациентах сравниваемых групп представлены в **табл. 3,4**

Таблица 3

Характеристика больных III и IV (контрольная) групп

Показатели	III группа	IV группа (контрольная)
Мужчин	9	7
Женщин	9	10
Возраст (лет)	23-66 (46,56±12,71)	24-67 (49,6 ±11,97)
Длительность болезни	От 6 мес до 30 лет (1 год [7 месяцев; 7 лет])	От 4 мес до 15 лет (1 год [6 месяцев; 3 года])
Длительность болезни до 1 года	10	6
Длительность болезни 2-3 года	2	7
Длительность болезни 7-30 лет	6	3
Упорное течение	13 (72,2%)	11 (64,7%)
Рецидивное течение	9 (50%)	6 (35,3%)
Лечились ранее	13 (72,2%)	11 (64,7%)
Системные кортикостероиды	7	5
Цитостатические препараты	3	1
ПУВА-терапия	3	1

Таблица 4

Характеристика больных III и IV (контрольная) групп по сопутствующей патологии

Показатели	III группа	IV группа (контрольная)
Астено-невротический синдром	10	8
Гипертоническая болезнь	6	5
Аденома предстательной железы	-	1
ЛОР-патология	3	3
Болезни системы пищеварения	4	5
Патология щитовидной железы	5	4
Гинекологическая патология	6	1
Сахарный диабет	3	3
Варикозная болезнь вен	-	2
Кольцевидная гранулема	1	-
Висцеральные злокачественные опухоли	2	1
Узловатая эритема	1	-
Хронический пиелонефрит	2	2
Бронхиальная астма	2	-
Подагра	1	-
Количество сопутствующих заболеваний на одного больного	2,6	2,1

В III группе больных индекс ILP до лечения составил 16,6±2,3 баллов; индекс зуда BRS 4,00[3,00;6,00]баллов; ДИКЖ 20,1±4,5 баллов; индекс болезненности поражений слизистых по шкале ВАШ 3,50[2,00;7,00] баллов.

В IV (контрольной) группе индекс ILP составлял $16,2 \pm 3,6$ баллов; индекс зуда BRS $3,00[1,00;5,00]$ баллов; ДИКЖ $17,6 \pm 4,2$ баллов, индекс болезненности поражений слизистых по шкале ВАШ $3,00[0,00;5,00]$ баллов.

Таким образом III и IV (контрольная) группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям и течению, тяжести кожного процесса, а также по характеру сопутствующей патологии и ранее проводимому лечению.

2.2. Методы обследования

2.2.1. Клинический осмотр пациентов

Во время клинических и лабораторных исследований соблюдались этические принципы медицинских исследований с привлечением человека в качестве их субъекта, которые были приняты Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2014 edit.) [116].

Результаты проводимого клинического обследования пациентов, все полученные клиничко-лабораторные данные заносились в индивидуальную регистрационную карту пациента, которая была разработана на кафедре дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При поступлении всем больным было проведено комплексное лабораторное обследование, которое включало в себя: общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови и проведение электрокардиографии (ЭКГ). При наличии показаний пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, рентгеноскопия органов грудной клетки. Для исключения тяжелой декомпенсированной соматической патологии, не позволяющей принимать участие в исследовательской работе пациенты были направлены на консультацию к смежным специалистам (терапевту, кардиологу, гепатологу, онкологу, гинекологу и т.д.). Данные, которые были получены во время обследования регистрировались в протоколах клинического исследования.

При сборе анамнеза выявлялись жалобы пациента, которые были связаны с чувствами зуда и жжения, ощущением напряжения и стянутости кожи, изменени-

ями цвета, формы и рельефа СОПР и слизистой оболочки половых органов; также оценивались общие жалобы больного, данные о получаемом ранее лечении и его эффективности, о сроках возникновения рецидивов. У каждого пациента выяснялся профессиональный анамнез, связанный с производственными вредностями, наличие вредных привычек. У женщин собирался гинекологический анамнез, выяснялась регулярность менструального цикла и особенности менопаузального периода. Клинический осмотр пациентов проходил при естественном и искусственном свете и включал: общую оценку состояния кожных покровов и СОПР и слизистой половых органов (окраска, патологические элементы, состояние слизистых оболочек, ногтевых пластин и волос), состояние регионарных лимфатических узлов. Подробно давалась оценка первичных и вторичных морфологических элементов кожи и слизистых оболочек.

Для оценки состояния СОПР при аКПЛ СОПР использовались критерии, разработанных Е.В. Боровским Е.В. и соавт. (2001) [17].

- наличие белесоватых папул до 2 мм в диаметре, в том числе склонных к слиянию и образованию причудливых узоров;
- наличие бляшек, эрозий и язв;
- белесоватый или сероватый налет на поверхности очагов поражения, который не снимается шпателем;
- субъективные ощущения зуда и/ или жжения;
- хроническое рецидивирующее длительное течение

Клинический диагноз аКПЛ и КПЛ СОПР ставился на основании жалоб, анамнестических данных, клинического осмотра патологического процесса, данных гистологического исследования биоптата кожи или слизистой в сомнительных случаях, а также с применением классификации С.И. Довжанского и Н.А. Слесаренко (1991) и А.Л. Машкиллейсона (1984), усовершенствованной Л.В. Петровой в 2002 году [38].

2.2.2. Определение диагностических индексов

Определение индекса красного плоского лишая (*Index Lichen Planus*)

Для оценки активности и тяжести дерматоза использовался индекс красного плоского лишая- ILP (*Index Lichen Planus*). Он вычислялся и использовался для оценки тяжести дерматологического процесса и мониторинга эффективности проводимой терапии. Расчет значений индекса производился с учетом клинических проявлений КПЛ: папул, инфильтрации, эритемы, ксероза, гиперкератоза, и их выраженности. Для расчета индекса также учитывали распространенность процесса и вовлечение слизистых оболочек и ногтевых пластин. Подсчет индекса производился путем суммации полученных баллов, при этом максимальное его значение составляло 24 балла. Оценка тяжести КПЛ также производилась по количеству баллов ILP: 1-10 баллов- легкая степень; 10-18 баллов- средняя степень; 18-24- тяжелое течение (табл.5). Опросник для оценки ILP использовался дважды: для оценки тяжести кожного процесса до лечения и для оценки эффективности проводимой терапии - после лечения

Таблица 5

Опросник индекса тяжести и активности красного плоского лишая *Index Lichen Planus*

Клинический признак	Степень выраженности проявлений			
	Отсутствие	Слабая	Умеренная	Сильная
Папулы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Инфильтрация	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Эритема	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Ксероз	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гиперкератоз	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Распространенность патологического процесса				
<5% площади тела	5-10% площади тела		>10% площади тела	
1 балл	2 балла		3 балла	
Вовлечение в патологический процесс				
Слизистые оболочки			Ногтевые пластины	
3 балла			3 балла	

Оценка выраженности зуда в дневное и ночное время суток.

Анкета Behavior Rating Scores

Оценка выраженности зуда в дневное и ночное время суток проводилась с применением анкеты Behavior Rating Scores (BRS) (табл. 6). BRS включал два вопро-

са, позволяющих проанализировать степень выраженности зуда и влияния его на повседневную жизнь пациента. Подсчет результатов проводился путем суммации полученных баллов, при этом минимальное значение баллов расценивалось как 0, максимальное - как 8 баллов.

Таблица 6

Оценка выраженности зуда в дневное и ночное время суток.
Анкета Behavior Rating Scores (BRS)

Баллы	Вопрос № 1. Оцените выраженность зуда днем (за последние 24 часа)
0	Отсутствие зуда
1	Легкая степень выраженности. Зуд не вызывает чувства раздражения и беспокойства.
2	Умеренная степень выраженности. Раздражение и беспокойство, вызванные зудом. Зуд может влиять на каждодневную деятельность.
3	Выраженный зуд. Очень выраженные раздражение и беспокойство, вызванные зудом. Зуд сильно влияет на каждодневную деятельность.
4	Очень выраженный зуд. Нарушение каждодневной деятельности.
Баллы	Вопрос № 2. Оцените выраженность зуда в ночь (за последние 24 часа)
0	Отсутствие зуда
1	Легкая степень выраженности. . Зуд не вызывает чувства раздражения и беспокойства, влияние на сон отсутствует.
2	Умеренная степень выраженности. Раздражение и беспокойство, вызванные зудом. Зуд может влиять на сон
3	Выраженный зуд. Очень выраженные раздражение и беспокойство, вызванные зудом. Зуд сильно влияет на сон
4	Очень сильный зуд. Вызывает нарушения сна.

Анкета BRS использовалась нами дважды: для оценки выраженности зуда у больного до и после лечения

Определение дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index)

Опросник, использующийся для определения Дерматологического Индекса Качества Жизни (ДИКЖ; The Dermatology Life Quality Index (DLQI), разработанный А.У. Finlay и G.K. Khan [107] является одним из наиболее часто используемых в мировой дерматологической практике. Он предназначен для пациентов старше 16 лет и позволяет оценить отрицательное влияние кожной болезни на каждодневную деятельность, социальную и сексуальную активность больных. Нами был использован русифицированный вариант данного опросника (табл.7).

На каждый вопрос пациент давал по одному ответу. Каждый ответ оценивался по шкале от 0 до 3 баллов, отражающих степень влияние на качество жизни («очень сильно» - 3 балла, «сильно» - 2 балла, «незначительно» -1 балл, «нет воздействия» - 0 баллов). При ответе «нет» на вопрос №7 выставлялось 0 баллов, при ответе «да» - 3 балла.

Расчет индекса производился путем суммирования баллов. Индекс может варьировать от 0 до 30, при этом, чем выше значения индекса, тем больше степень негативного воздействия, оказываемая кожным заболеванием на жизнь пациента. При значениях ДИКЖ ≤ 5 диагностируется легкая степень заболевания, а значения ДИКЖ ≥ 11 свидетельствуют о тяжелом течении дерматоза (табл.7).

Опросник ДИКЖ был использован нами дважды: до лечения, для того, чтобы оценить степень тяжести состояния пациента и после лечения- для оценки эффективности проводимого лечения

Опросник индекса дерматологического качества жизни (Dermatology Life Quality Index)

1.	Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет воздействия	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущения в связи с состоянием Вашей кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет воздействия	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Насколько сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет воздействия	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
4.	Как сильно влияло состояние Вашей кожи на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет воздействия	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
5.	Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет воздействия	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
6.	На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?	Очень сильно Сильно Незначительно Нет воздействия	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
7.	Пропускали ли Вы учебу/ отсутствовали ли на работе из-за состояния Вашей кожи?	Да Нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?		Очень сильно Сильно Незначительно Нет воздействия	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
8.	Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
9.	Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
10.	Насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы на прошлой неделе?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
Количество баллов		Результат		
От 0 до 5		Заболевание кожи не оказывает влияния на жизнь пациента		
От 6 до 10		Заболевание кожи имеет умеренное сильное влияние на жизнь пациента		
От 11 до 20		Заболевание кожи имеет очень сильное влияние на жизнь пациента		
От 21 до 30		Заболевание кожи имеет чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента		

Оценка боли по визуально-аналоговой шкале (Visual Analog Scale)

Визуально-аналоговая Шкала (ВАШ, Visual Analog Scale, VAS) наиболее распространенная «аналоговая шкала боли», которая подразумевает ассоциацию выраженности болезненных ощущений пациента с длиной отрезка между двумя точками, от «нет боли» до «сильная боль» [57]. Нами данная шкала была использована в отношении болезненности процесса при атипичных поражениях СОПР. Пациенту предлагалась шкала с градуировкой от 1 до 10, где цифра 1 обозначала - «боль отсутствует», а цифра 10- «боль невыносимая» и пациент самостоятельно отмечал цифру, которая наиболее соответствовала выраженности болевых ощущений (**рис.1**). Для оценки уровня боли использовались следующие степени тяжести: от 1 до 4 баллов- слабая боль; от 5 до 6 баллов- умеренная боль; от 7 до 10 баллов- сильная боль.

Измерение боли с помощью шкалы ВАШ проводилось нами трижды: до и после лечения, а затем через 24 недели после окончания терапии. Осуществление оценки боли в динамике позволяло оценить эффективность проводимой терапии.



Рис. 1 Шкала ВАШ для оценки выраженности болевых ощущений в полости рта.

2.2.3. Метод проведения иммуногистохимического исследования с определением локализации Ki 67 и экспрессии E-кадгерина.

Для проведения инцизионной (punch) биопсии СОПР применялся одноразовый стерильный трубчатый нож (SteryLab, Италия) диаметром 3 мм. Для инфильтрационной анестезии применялся 2% раствор лидокаина. Биоптаты фиксировались в 10% растворе формалина. Материал заливался в парафин по обычной методике. Серийные срезы депарафинировались по стандартной схеме, затем окра-

шивались гематоксилином и эозином. Гистологическое исследование биоптата проводилось на микроскопе МИКМЕД-5 (ЛОМО, Россия).

Иммуногистохимическое исследование проводилось в соответствии со стандартным протоколом. Парафиновые срезы наносились на стекла с адгезивным покрытием, депарафинировались по стандартному протоколу. Срезы, погруженные в цитратный буфер при мощности 690 Вт 2 раза по 5 минут инкубировались в микроволновой печи. Срезы охлаждались 20 минут при комнатной температуре, подсушивались и наносились первичные антитела. Для определения уровня пролиферации использовались моноклональные антитела к протеину Ki 67 (DAKO), разведение 1:200, также использовались антитела к E-кадгерину (Клон 36B5, разведение 1:50, Novocastra). Использовались соответствующие позитивные и негативные контроли – иммунные и не иммунные сыворотки. Срезы промывались в буфере, подсушивались, затем на них наносили EnVision (anti-mouse и anti-rabbit, фирмы DAKO, Дания) на 30-40 минут. Для визуализации реакции наносили DAB+ (3, 3^г-диаминобензидин), что позволяло получать специфическую коричневую окраску. Затем срезы докрашивались гематоксилином Майера.

Определение уровня пролиферации оценивалось с помощью индекса, который вычислялся как среднее от числа меченных ядер на 100 учтенных ядер (при учете 500-1000 клеток очага поражения). Подсчет меченных ядер проводился в репрезентативных полях зрения с относительно равномерным распределением клеток очага поражения, сверху вниз и слева направо. Клетки на периферии срезов, где чаще всего наблюдается фоновое окрашивание, не учитывались.

Для оценки характера экспрессии E-кадгерина выделялись следующие ее типы:

- Мембранный – равномерное распределение маркера по всей клеточной мембране
- Мембранно-редуцированный – распределение маркера на отдельных участках клеточной мембраны
- Цитоплазматический – распределение маркера в цитоплазме (мелкогранулярный в виде мелких гранул)

- Мембранно-цитоплазматический – сочетание мембранного и цитоплазматического)
- Отсутствие иммунореактивности

На микроскопе МИКМЕД-5 (ЛОМО, Россия) определялась локализация клеток, ядра которых экспрессируют маркер Ki 67 и оценивалась экспрессия E-кадгерина.

2.2.4. Метод выявления фиксированных антител в биоптате кожи

Для проведения инцизионной (punch) биопсии видимо здоровой кожи применялся одноразовый стерильный трубчатый нож (Sterylab, Италия) диаметром 6 мм. Для инфильтрационной биопсии применялся 2% раствор лидокаина. Биоптаты фиксировались в 10% растворе формалина.

Выявление антител проводилось при помощи реакции прямой иммуофлюоресценции (ПИФ) (НИИ ЭЭМ им Н.Г.Гамалеи) с применением моноспецифических люминесцирующих сывороток против IgG, IgA, IgM и C₃ компонента комплемента. На предметное стекло помещались серийные криостатные срезы и в течение 30 минут подсушивались при комнатной температуре. После чего в течение 10 минут, исследуемый материал промывался в изотоническом растворе хлорида натрия с фосфатным буфером (pH 7,0-7,4) для удаления не связанных с тканями растворимых белков. Затем исследуемый препарат обрабатывался люминесцентной сывороткой (в качестве метки для антител использовали флюоресцеина изотиоцианат) против Ig основных классов (G, M, A,) и C₃-компонента комплемента на протяжении 30 минут, вновь промывался в течение 10 минут в изотоническом растворе хлорида натрия с фосфатным буфером, и помещался в 60% нейтральный глицерин под покровное стекло. В глицерин добавлялся кристаллик парафенилендиамина для предохранения препарата от выгорания в люминесцентном микроскопе.

Для контроля в световом микроскопе одновременно проводилось изучение криостатных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

2.2.5. Определение поверхностных дифференцировочных антигенов и адгезивных молекул на клетках периферической крови методом проточной цитофлуориметрии

Взятие венозной крови проводилось в стерильные пробирки с раствором гепарина (500 ед./мл). Гепаринизированная кровь разводилась в 2 раза средой 199 и наносилась на Ficoll-Paque (Pharmacia, Sweden) в соотношении 3 объема лейкоцитарной массы на 1 объем фикола, а затем центрифугировалась при комнатной температуре при 1,5 тыс оборотов в мин на протяжении 45 минут. Мононуклеарные клетки собирали из интерфазы при помощи пастеровской или автоматической пипетки. Клетки отмывали при комнатной температуре первый раз в среде 199 в течение 20 минут при 1500 оборотах в минуту, а затем еще 2 раза по 10 минут при 1000 оборотах в минуту. Подсчет клеток проводился в камере Горяева. Для иммунофенотипирования клеток применялась широкая панель моноклональных антител серии ICO (НПЦ «МедБиоСпектр», Россия).

В реакции непрямой поверхностной иммунофлуоресценции проводилась проточная цитофлуориметрия. Для этого 5×10^5 отмытых в PBS (фосфатно-солевой буфер) клеток в объеме 50 мкл инкубировались с 20 мкл МКА (моноклональные антитела) при комнатной температуре в течение 30 минут. После однократной отмывки в PBS центрифугированием в течение 7 минут при 1500 об/мин, клетки инкубировались при 4°C в течение 30 минут с 20 мкл с меченой FITC (флуоресцеина изотиоцианат) антисывороткой барана против иммуноглобулинов белой мыши (НПЦ «МедБиоСпектр», Россия). Затем клетки дважды отмывались и ресуспендировались в PBS, содержащем 1% формалин и 0,1% азид натрия. Экспрессия антигенов на лимфоцитах определялась на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson) с использованием панели моноклональных антител (BeckmanCoulter) с реактогенной направленностью против большого спектра дифференцировочных антигенов и маркеров активации: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD11b+, HLA-DR+, CD25+, CD38+. В каждой пробе анализировали от 5000 до 10000 событий в зависимости от цели исследования. Для анализа экспрессии антигенов на определенных популяциях клеток (лимфоциты, моноциты,

нейтрофилы) устанавливались «окна дискриминации» или гейты, которые соответствовали определенным физическим параметрам. За экспрессию маркера принимались клетки с интенсивным сигналом флюоресценции выше порогового значения.

2.2.6. Метод экстракорпоральной фотохимиотерапии

Материально-техническое обеспечение метода

1. Облучатель крови экстракорпоральный ОКУФКЭ-320/400-600/650-01 «ЮЛИЯ». Производитель ЗАО НПКФ «МЕТОМ». Регистрационное удостоверение Минздрава России №29/01040502/4362-02 от 25.09.2002 г.
2. Аппарат для цитоплазмафереза MCS+. Производитель HEAMONETICS CORPORATION, США. Регистрационное удостоверение ФС № 2005/119 от 28.01.2005
3. Контейнер для крови и ее компонентов полимерный однократного применения ТУ 64-2-361-85. Рег. №86/1027-12-1
4. Фотосенсибилизирующий препарат: Аммифурин, регистрационный номер: ЛС-002598, от 2011-10-26

Описание метода

С помощью клеточного сепаратора «HEAMONETICS MCS+» (USA) по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток) производилось выделение моноклеарных клеток. За одну процедуру из 450,0 мл крови выделялось около 25 мл концентрата моноклеарных клеток, которые затем ресуспендировались в 0,9% растворе хлористого натрия, общий объем доводился до 200,0 мл. После этого клеточная суспензия подвергалась ультрафиолетовому воздействию на аппарате УФ облучения (УФО) «ЮЛИЯ» с λ 380-420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8-1,2 Дж/см². Фотосенсибилизатор- аммифурин, применялся в дозе 0,6 мг/кг. Препарат применялся внутрь за 2 часа до проведения процедуры. После воздействия УФО, клеточная суспензия реинфузировалась пациенту в течение 30 минут [29]. Процедуру проводили через 1-2 дня, на курс 4 сеанса.

При комбинированном лечении с применением ЭФХТ и метотрексата после второй процедуры ЭФХТ производилась внутримышечная инъекция метотрексата в дозе 10,0 мг, после чего проводились еще 2 процедуры ЭФХТ.

Низкая доза метотрексата, по данным Е.Л.Насонова, обеспечивает выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект препарата [32].

Все пациенты III группы были проконсультированы онкологом и по результату консультации им был назначен метотрексат. Терапия с применением метотрексата не проводилась пациентам с алкогольной зависимостью и хронической печеночной недостаточностью, а также, в связи с подтвержденным тератогенным эффектом метотрексата [175], ее не получали беременные, а также фертильные, планирующие беременность женщины.

2.2.7. Методы статистической обработки полученных результатов

Для описания количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и квартили ($Me [LQ; UQ]$), если распределение переменной отличалось от нормального. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для анализа взаимосвязи двух количественных переменных проводили анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (с расчетом статистической значимости различий коэффициентов между группами). Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с использованием критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни (при невозможности использования критерия Стьюдента вследствие отсутствия равенства дисперсий анализируемых выборок, в случае отличия распределений переменных от нормального). Анализ динамических изменений переменных внутри групп анализировали с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок или критерия Вилкоксона. Для оценки различий одновременно между тремя выборками был использован критерий Крускала-Уоллиса (с апостериорными попарными сравнениями критерием Данна с поправкой на множественные сравнения) и точный критерий Фишера с дальнейшими апостериорными попарными сравнениями с поправкой Бонферрони. Сравнение коэффици-

ентов корреляции проводили с помощью модуля «Difference tests» (программа Statistica 13.2). Полученные различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Анализ проводился с использованием программ Statistica 13.2 (Dell inc., USA), Microsoft Excel 2016 (Microsoft corp., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА III

ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТИПИЧНЫХ ФОРМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Нами проведено обследование и ретроспективное изучение историй болезни 97 больных аКПЛ- жителей Москвы и Московской области, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского в период с 2005 по 2017 гг. Среди них было 42 (43,3%) мужчины и 55 (56,7%) женщин в возрасте от 17 до 85 (в среднем 51 ± 13,5) лет со сроком болезни от 1,5 месяцев до 40 лет (1 год [6 месяцев; 3 года], которая в 45 (46,4%) случаях имела рецидивирующее течение.

В 81 (83,5%) случае процесс был представлен аКПЛ кожи (в том числе с поражением слизистой оболочки полости рта (СОПР) и половых органов; диагноз был подтвержден методом гистологического исследования очага поражения в 57 случаях, методом ПИФ видимо здоровой кожи - в 36 случаях) и в 16 (16,5%) случаях - изолированным аКПЛ СОПР. Ассоциация аКПЛ кожи с поражением СОПР была в 45 (55,6%) случаях, в 10 (22,2%) случаях это был тКПЛ СОПР, а в 35 (77,8%) аКПЛ СОПР. В 19 (23,5%) случаях аКПЛ ассоциировался с КПЛ слизистых оболочек половых органов: в 12 (63,2%) - с типичной сетчатой формой и в 7 (36,8%) - с атипичной.

аКПЛ кожи был представлен гипертрофической формой в 31 (38,3%) случаях, пигментной в 23 (28,4%), атрофической в 11 (13,6%), фолликулярной - в 8 (9,9%), усеченной в 3 (3,7%); буллезной в 1 (1,2%); эритематозной в 1 (1,2%) случаях. ВГС был диагностирован в 2 (2,5%), синдром Гриншпана-Потекаева - в 1 (1,2%) случае. Ассоциация аКПЛ кожи с аКПЛ СОПР была в 35 (43,2%) случаях. Последний был представлен гиперкератотической - в 17 (48,6%) случаях, эрозивно-язвенной - в 11 (31,4%), экссудативно-гиперемической - в 7 (20%) формами. Ассоциация аКПЛ кожи с аКПЛ половых органов была в 7 (8,6%) случаях, в 6 (85,7%) с эрозивно-язвенной формой и в 1 (14,3%) с гипертрофической.

Изолированный аКПЛ СОПР был у 16 (16,5%) больных и был представлен: в 6 (37,5%) случаях экссудативно-гиперемической, в 5 (31,25%) эрозивно-язвенной и в 5 (31,25%) гиперкератотической формами. Более подробные данные об указанных ассоциациях представлены в **табл.8**.

Таблица 8.

Клинические формы атипичного КПЛ кожи и слизистой оболочки полости рта

Форма на слизистой полости рта / Форма на коже	Сетчатая	Гиперкератотическая	Эрозивно-язвенная	Экссудативно-гиперемическая	Итого поражений кожи:
Всего (81)	10	17	11	7	45
Пигментная (23)	2	6	2	3	13
Гипертрофическая (31)*	3	10	2	2	17
Атрофическая (13)**	5	1	4	2	12
Фолликулярная (9)†	-	-	3	-	3
Эритематозная (1)	-	-	-	-	-
Буллезная (1)	-	-	-	-	-
Усеченная (3)	-	-	-	-	-

* В том числе 1 случай синдрома перекрытия гипертрофического красного плоского лишая и дискоидной красной волчанки

** В том числе 1 случай вульвовагинально-гингивального синдрома и один случай синдрома Гриншпана Потеева

† В том числе один случай вульвовагинально-гингивального синдрома

Таким образом, аКПЛ СОПР был у 51 (52,6%) из 97 больных аКПЛ. У 16 (31,4%) была эрозивно-язвенная, у 22 (43,1%) гиперкератотическая, у 13 (25,5%) экссудативно-гиперемическая формы. Данные о локализации аКПЛ СОПР представлены в **табл. 9**

Таблица 9.

Локализация поражений при атипичном красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта**†

Локализация в полости рта	Количество больных (абс.)	Количество больных (%)
Щеки	29	56,9
Губы	16	31,4
Десны	12	23,5
Небо	8	15,7
Язык	7	13,7
Дно полости рта	4	7,8

* В 40 случаях имелось поражение более чем одного участка

† В 4 случаях эрозивно-язвенная форма развивалась на фоне атипичных форм поражений; в 3 случаях - на фоне экссудативно-гиперемической формы, в 1 на фоне гиперкератотической.

Сочетание аКПЛ кожи с КПЛ слизистой оболочки половых органов было в 19 (23,5%) случаях: в 12 (63,2%) случаях с типичной сетчатой, в 7 (36,8%) случаях с атипичной: 6 (85,7%) с эрозивно-язвенной, 1 (14,3%) с гипертрофической. Дан-

ные о связи аКПЛ кожи с поражением слизистых оболочек половых органов представлены в **табл.10**.

Таблица 10

Данные о поражении при атипичном КПЛ кожи слизистой оболочки половых органов

Форма на слизистой половых органов / Форма на коже	Сетчатая	Гиперкератотическая	Эрозивно-язвенная	Итого поражений кожи:
Всего (81)	12	-	7	19
Пигментная (23)	3	-	2	5
Гипертрофическая (31) [*]	-	1	-	1
Атрофическая (13) ^{**}	7	-	3	10
Фолликулярная (9) [†]	2	-	1	3
Эритематозная (1)	-	-	-	-
Буллезная (1)	-	-	-	-
Усеченная (3)	-	-	-	-

^{*} В том числе 1 случай синдрома перекрытия гипертрофического красного плоского лишая и дискоидной красной волчанки

^{**} В том числе один случай случая вульвовагинально-гингивального синдрома и один случай синдрома Гриншпана Потекаева

[†] В том числе один случай случая вульвовагинально-гингивального синдрома

Таким образом, в целом, слизистые оболочки (полости рта и половых органов) при аКПЛ кожи были поражены у 50 (61,7%) больных. Приводим характеристику клинических форм аКПЛ кожи и слизистых оболочек.

Гипертрофический КПЛ кожи был у 31 (38,3%) больного и в 17 (54,8%) случаев ассоциировался с поражением СОПР (в том числе в 3 случаях с типичными сетчатыми, в 10 с гиперкератотическими, в 2 с экссудативно-гиперемическими, в 2 – с эрозивными, сопровождавшимися болью при приеме пищи. Поражение слизистых оболочек половых органов было у 1 (3,2%) пациента и проявлялось гипертрофической формой, сопровождавшейся жжением и интенсивным зудом.

Клинический пример

Больной О., 52 лет поступил в кожное отделение МОНИКИ с жалобами на зудящие высыпания в области голеней. Болен около 40 лет, когда на месте ссадины после механической травмы голени появились зудящие ярко-красные мелкие узелки, которые быстро распространились на нижние конечности. Лечился с незначитель-

ным эффектом кортикостероидными мазями. Обострения были ежегодно весной и осенью, при этом кожный процесс становился все более распространенным. До поступления в отделение с незначительным эффектом лечился антибиотиками и плазмоферезом. Около 10 лет назад на голенях появились возвышающиеся над уровнем кожи ноздреватые бляшки размером с однокопеечную монету, они сливались и изъязвлялись. В связи с этим, с диагнозом гипертрофический КПЛ кожи был госпитализирован в наше отделение.

При осмотре на передней поверхности средней трети левой голени четко очерченные синюшно-фиолетовые папулы (в том числе с пупковидным вдавлением) и бляшки диаметром от 0,3 см до 2 см, на правой голени – бляшки диаметром 17,2 см с гипер- и гипопигментацией, рубцовой атрофией и с сеткой Уэкхема на поверхности; в нижнем полюсе бляшки- язва неправильной формы диаметром 4 см с подрытыми краями и бугристым дном (**рис. 2**).



Рис.2 Больной О.52 лет Красный плоский лишай, гипертрофическая форма. В области голеней гиперкератотические бляшки с четкими границами и сеткой Уэкхема на поверхности; массивная язва с подрытыми краями на нижнем полюсе очага поражения правой голени

Клинические и биохимический анализы крови и общий анализ мочи- без патологии.

При гистологическом исследовании выявлены: гиперкератоз с массивными роговыми пробками, гипергранулез, значительный акантоз, папилломатоз, диффузный полосовидный дермальный инфильтрат из лимфоидных клеток, которые, проникая в эпидермис, «размывают» нижнюю границу эпидермиса; в краевом

участке язвы правой голени псевдоканцероматозная гиперплазия эпидермиса (рис.3).

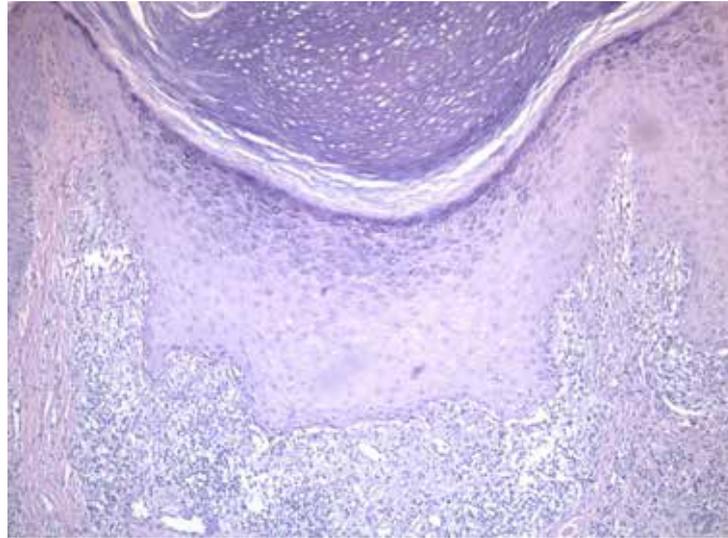


Рис. 3. Гистологический препарат больного О. Гипертрофическая форма красного плоского лишая: массивный ортогиперкератоз, выраженный гипергранулез, акантоз. Гемтоксилин-эозин, ув. X100.

На основании клинической картины и результатов гистологического исследования биоптата пораженной кожи был установлен диагноз: КПЛ гипертрофическая форма с исходом в псевдоканцероматозную гиперплазию эпидермиса. В связи с этим больной получал дальнейшее лечение у онколога.

При *атрофическом* КПЛ кожи, который был у 11 (13,6%) пациентов, СОПР поражалась в 10 (90,9%) случаях и поражения носили в 5 случаях сетчатый, в 2 экссудативно-гиперемический, в 1 гиперкератотический и в 2 эрозивно-язвенный характер, сопровождаясь в последнем случае выраженной болью при приеме пищи. На слизистой оболочке половых органах в 7 случаях процесс был представлен сетчатыми высыпаниями, а в 1 случае- эрозивно-язвенными.

Клинический пример

Больной В., 20 лет, поступил в отделение с жалобами на зудящие высыпания на тыле кистей и нижних конечностей, боль в области языка. Болен с 5 лет, когда впервые после возвращения с отдыха на море появились множественные красноватые бугорки на тыле кистей. Дерматологом по месту жительства было назначено местное лечение, на фоне которого процесс частично регрессировал, однако полностью не прошел. Пациент время от времени отмечал

появление аналогичных зудящих высыпаний на запястьях и волосистой части головы, к врачу не обращался, самостоятельно применял мази с кортикостероидами с временным положительным эффектом. Два года назад процесс распространился на нижние конечности. Пациент обратился к дерматологу, им был поставлен диагноз КПЛ, назначена терапия пресоцилом, что привело к частичному регрессу высыпаний, но через 3 месяца наступил рецидив и пациент вновь обратился к дерматовенерологу, которым была назначена инъекция дипроспана и процесс регрессировал. Через 1 месяц наступило новое обострение с появлением высыпаний на кистях, стопах и коленных суставах. Самостоятельно без эффекта применял мазь адвантан. Полгода назад отметил появление белесоватых стягивающих высыпаний на языке, обратился к стоматологу по месту жительства, процесс был расценен как КПЛ полости рта, в связи с чем был госпитализирован в наше отделение.

При осмотре патологический процесс распространенный, локализуется на коже тыла кистей, стоп, в проекции коленных суставов и на языке. На тыле кистей единичная округлая фиолетовая бляшка диаметром 0,7 см. На коже запястий- белесоватые атрофические пятна. В области нижних конечностей процесс представлен папулами фиолетово-розового цвета, склонными к слиянию в кольцевидные очаги и бляшки (**рис.4**). На коже правого колена- блестящие фиолетовые папулы, сливающиеся в бляшку, кожа на поверхности, которой истончена, атрофична. На слизистой оболочке боковых поверхностей языка- белесовато-фиолетовые сетчатые высыпания (**рис.5**).



Рис.4 . Больной В 20 лет. Фиолетово-розовая бляшка с атрофической поверхностью в области колена



Рис.5 Тот же больной. Белесовато-фиолетовые сетчатые высыпания на боковой поверхности языка.

Данные обследования: антитела (АТ) к гепатитам В, С, ВИЧ, RW-отрицательные, ревмопробы, общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, в пределах нормы; в биохимическом анализе крови: холестерин 5,4 ммоль/л, остальные показатели в пределах нормы; ЭКГ: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 111 в минуту; консультация психоневролога: астено-невротический синдром; соматоформная дисфункция нервной системы

При гистологическом исследовании биоптата очага поражения кожи: умеренный гиперкератоз, местами вакуолизация и гибель клеток базального слоя эпидермиса, образование щелей; небольшой отек дермы, вокруг сосудов выраженный моноцитарный инфильтрат с явлениями лейкокластоза. Заключение: гистологические изменения могут наблюдаться при атрофической форме красного плоского лишая.

Диагноз: атрофическая форма КПЛ с типичным сетчатым поражением слизистой оболочки полости рта.

Получил лечение: далагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно на очаги поражения аппликации мази акридерм. На фоне лечения произошло улучшение кожного процесса: уменьшился

зуд и боль в области языка; высыпания побледнели и уплостились.

После лечения отмечалось снижение индекса ILP с 14 до 10; значения BRS сохранились на уровне 2 баллов; индекс дерматологического качества жизни уменьшился с 16 до 12 баллов; через 36 месяцев процесс не рецидивировал.

При *фолликулярном* КПЛ кожи, который был в 8 (9,9%) случаях, процесс на коже сопровождался поражением полости рта в 2 (25%) случаях и в каждом случае высыпания носили эрозивно-язвенный характер, сопровождаясь интенсивной болью. Слизистая оболочка половых органов поражалась также в 2 случаях, высыпания носили сетчатый характер.

Клинический пример

Больная Ф., 52 лет при поступлении предъявляла жалобы на зудящую сыпь в области волосистой части головы. Больна около 9 месяцев, когда впервые заметила появление красных пятен на волосистой части головы. Лечилась по этому поводу у дерматовенеролога по месту жительства аппликациями мази белосалик, но эффекта не было и процесс продолжал распространяться. Через 6 месяцев на месте пятен начали появляться единичные узелки. В связи с этим была госпитализирована в наше отделение. Из сопутствующих заболеваний: сахарный диабет 2 типа

При осмотре кожный процесс ограниченный, локализовался на волосистой части головы: в височной, теменной и затылочной областях. На коже теменной и затылочной областей множественные очаг алопеции неправильной формы размерами от 1х2 до 2х3 см, кожа в них депигментированная, гладкая, слегка уплотненная при пальпации с участками атрофии волосяных фолликулов и сохраненных волос. В очагах алопеции отдельные фолликулярные папулы ярко-розового цвета; волосы в них легко выпадали при легком потягивании (**рис. 6**).



Рис.6 Больная Ф 52 лет. Очаг алопеции с ярко-розовыми фолликулярными папулами.

Результаты лабораторного обследования: АТ к гепатитам В, С, ВИЧ, RW-отрицательные; в общем анализе мочи, коагулограмме- без отклонений от нормы; в общем анализе крови: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 24 мм/ч; в биохимическом анализе крови: общий холестерин 6,7 ммоль/л; глюкоза 8,8 ммоль/л, АлАТ 87 ед/л, АсАТ 78 ед/л; ЭКГ: Синусовая тахикардия с ЧСС 98 ударов в мин. Нормальное направление электрической оси сердца. Ротация сердца относительно продольной оси правым желудочком вперед. Изменения миокарда левого желудочка; консультация психоневролога: астено-невротический синдром; соматоформная дисфункция нервной системы.

При гистологическом исследовании биоптата очага поражения: эпидермис с незначительным акантозом; устья волосяных фолликулов окружены зонами концентрического фиброза и лимфогистиоцитарными инфильтратами, эпителий отдельных устьев с вакуолизацией цитоплазмы клеток базального слоя. Сальные железы в биоптате отсутствуют (рис.7). Заключение: гистологические изменения более всего соответствуют фолликулярной форме красного плоского лишая.

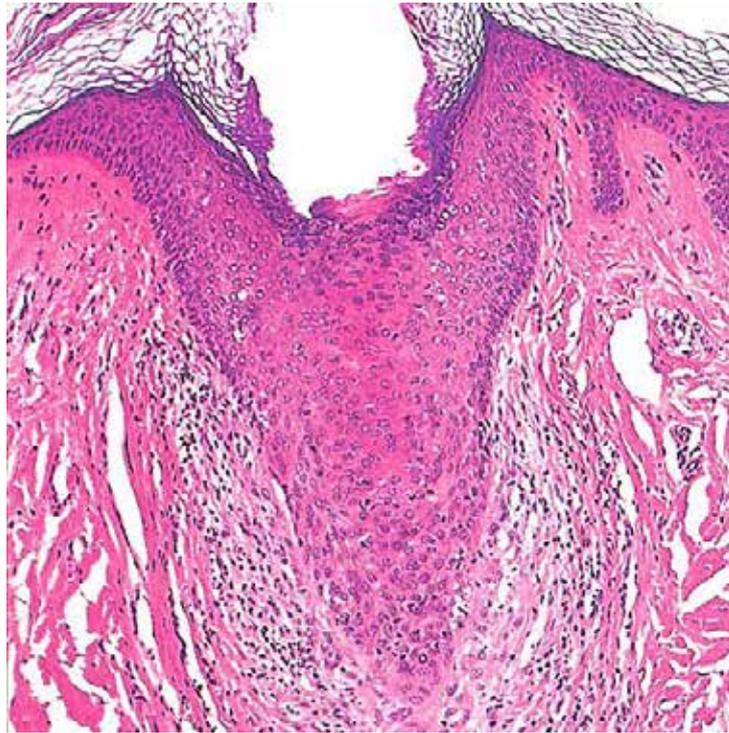


Рис. 7 Гистологический препарат больной Ф. 52 лет. Фолликулярная форма красного плоского лишая. Гематоксилин-эозин, ув. X200

ПИФ биоптата видимо здоровой кожи: в дерме фиксация IgG в эпидермисе и на поверхности кожи; в верхних отделах большое количество крупных и мелких гилаиновых телец, с IgA, IgM и C3 компонентом комплемента.

Диагноз: КПЛ, фолликулярная форма.

Получала лечение: делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно на очаги поражения аппликации мази элоком.

После проведенного лечения отмечалось улучшение с уменьшением гиперемии, зуда, уплощением папулезных элементов на волосистой части головы. Через 6 месяцев на волосистой части головы остались участки атрофии кожи по типу псевдопеллады Брока.

После лечения отмечалось снижение индекса ILP с 11 до 7; снижение BRS с 3 до 2; снижение ДИКЖ с 24 до 17 баллов. Через 3 месяца после окончания лечения пациентка отметила появление новых высыпаний на коже височной области справа, был проведен повторный курс аналогичной терапии и обкалывание очага дексаметозоном №5, после чего высыпания уплостились и побледнели.

Пигментный КПЛ кожи был диагностирован у 23 (28,4%) больных и в 13 (56,5%) случаях сопровождался поражением полости рта: в 2 случаях сетчатыми (типичными), в 6 - гипертрофическими, в 2- эрозивно-язвенными, в 3- экссудативно-гиперемическими. В 3 случаях процесс сопровождался сетчатыми высыпаниями на слизистой оболочке половых органов, в 2 - эрозивно-язвенным, сопровождавшимся диспареунией.

Клинический пример (см. стр.113)

Усеченный КПЛ кожи был у 3 (3,7%) пациентов и в каждом случае сочетался с типичными папулами КПЛ. СОПР и слизистые половых органов при этой форме не поражались.

Клинический пример

Больная В., 45 лет при поступлении предъявляла жалобы на распространенные высыпания в области волосистой части головы, туловища и конечностей, сопровождающиеся зудом.

Больна около 7 месяцев, когда после сильного нервного стресса на запястье отметила. Через неделю количество высыпаний в той же области увеличилось. В связи с кожной сыпью обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был выставлен диагноз аллергического дерматита и назначено лечение антигистаминными препаратами и мазями, название которых пациентка не помнит. Эффекта не было и в конце мая зудящая сыпь распространилась на колени и голени. Неоднократно обращалась к дерматовенерологу по месту жительства, ставился тот же диагноз и назначалось то же неэффективное лечение. В связи с этим была направлена в ГБУЗ МО МОККВД, где был поставлен диагноз КПЛ, назначено амбулаторное лечение: для санации очагов хронической инфекции доксициклин, местно: мазь акридерм. После лечения отмечался незначительный положительный эффект, в виде снижения зуда, но сыпь оставалась. Через месяц состояние ухудшилось, появились новые высыпания на туловище и верхних конечностях. Некоторые элементы сливались в бляшки, на их поверхности отмечалось шелушение. В ГБУЗ МО МОККВД вновь было назначено лечение: плак-

венил, бифиформ, местно: акридерм, на фоне которого процесс полностью регрессировал. Однако через 2 месяца процесс рецидивировал: пациентка отметила появление сыпи, сопровождающейся зудом на коже спины и волосистой части головы. В связи с этим была госпитализирована в наше отделение. Из сопутствующих заболеваний отмечает хронический гастрит и желчнокаменную болезнь.

При осмотре на волосистой части головы, туловище, верхних и нижних конечностях высыпания представлены плоскими папулами диаметром от 1мм до 3 мм и бляшками диаметром до 10 см плотноватой консистенции. Элементы имеют овальные очертания, четкие границы, красно-розовую окраску. В области спины и плеч папулы склонны к группировке. На поверхности некоторых элементов видна сетка Уэкхема. Некоторые папулы и бляшки покрыты мелкими белесоватыми чешуйками, легко отпадающими при поскабливании. В области локтей визуализируются розовато-фиолетовые, изолированные от окружающих высыпаний, единичные полушаровидные гипертрофированные папулы, с гладкой блестящей поверхностью и западением по центру, диаметром до 5мм (**рис. 8**). Ногтевые пластины на I пальцах нижних конечностей деформированы.

По результатам обследования: RW, HCV, HBS, ВИЧ- отрицательно. В общем анализе крови: снижение уровня гемоглобина до 112 г/л, ускорение СОЭ до 27 мм/ час. Ревмопробы: антитела к двуспиральной ДНК 21,2 ЕД/л, антинуклеарный фактор положительный, LE- клетки не найдены, ревматоидный фактор 243 МЕ/мл.

По данным гистологического исследования очага поражения был диагностирован КПЛ.



Рис. 8 Больная В., 45 лет. Усеченный КПЛ: плоские фиолетовые папулы с гладкой поверхностью в области верхней конечности.

Диагноз: КПЛ, усеченная форма

Получала лечение: делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно: элоком. В результате проведенного лечения высыпания посветлели, упустились, уменьшился зуд.

После лечения отмечалось снижение индекса ILP с 10 до 3; снижение BRS с 6 до 2; снижение ДИКЖ с 26 до 12 баллов; через 27 месяцев процесс не рецидивировал.

Буллезный КПЛ кожи был у 1 (1,2%) пациента; СОПР и слизистые половых органов при этой форме не поражались.

Клинический пример

Больная Р., 62 лет при поступлении в отделение пациентку беспокоили высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся зудом. Считает себя больной на протяжении 6 лет, когда после перенесенного нервного стресса появился зуд и высыпания на коже запястий. Периодически самостоятельно

применяла наружные кортикостероидные средства- без эффекта. Через 2 года появились зудящие папулезные элементы на передне-боковой поверхности живота справа, больная обратилась к дерматологу в ГБУЗ МО МОККВД, где было произведено гистологическое исследование с патологического очага на коже: гистологические изменения соответствуют красному плоскому лишаяю (по краю биоптата - буллезная форма красного плоского лишая) с единичными интракорнеальными мелкими пустулами.

Было проведено лечение: антигистаминные препараты, наружно: рекицен, кортикостероидная мазь с положительным эффектом- некоторые элементы на коже разрешились, на их месте образовалась гиперпигментация, однако через месяц вновь начали появляться новые элементы. Лечилась у гомеопата-без эффекта. Еще через 2 года находилась на стационарном лечении в 83 клинической больнице города Москвы, получала дексаметазолин 4мг в/в №1, плазмаферез №5, антигистаминные препараты, глюконат кальция- с положительным эффектом в виде уменьшения зуда и уплощения некоторых элементов. На протяжении последующих 2 лет лечилась у гомеопатов. Процесс на коже полностью не разрешался, постепенно распространялся. В течении последнего полугодия начала отмечать появление пузырьков и пузырей с плотной покрышкой на месте высыпаний, которые самостоятельно вскрывала. Больная обратилась к дерматологу по месту жительства и была направлена в ГБУЗ МО МОККВД и в связи с торпидностью процесса была направлена отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского для верификации диагноза и лечения.

При осмотре на переднебоковой поверхности живота справа, в области подмышечных впадин гладкие полигональные блестящие папулы розово-красного цвета с сиреневатым оттенком, сливающиеся в бляшки. Также в этих областях определяются участки гиперпигментации и единичные мелкие эрозии, покрытые серозными корками. На коже внутренней поверхности бедер- множественные лихеноидные розово-фиолетовые папулы, склонные к слиянию, а также мелкие эрозии (до 0,3 см в диаметре), с серозными корками на поверхности. В области правого колена- пузырь с плотной покрышкой, размерами 4x0,5 см (рис.9).



Рис. 9 Больная Р.62 лет. Буллезная форма красного плоского лишая. На фоне лихеноидных папул и мелких эрозий с серозными корками- плотная белесоватая покрывка пузыря размерами 4,0x0,5 см.

При обследовании: RW, ВИЧ, АТ к гепатитам В, С, - отрицательные. В общем анализе крови: эритроциты 5,47 ед/л, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 317 г/л, СОЭ 30 мм/ч; в общем анализе мочи, анализе крови на гормоны щитовидной железы, биохимическом анализе крови все показатели в пределах возрастной нормы; ЭКГ: синусовая брадикардия, ЧСС 56 ударов в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки синдрома ранней реполяризации желудочков; консультация терапевта: гипертоническая болезнь 2 степени 2 стадии.

Методом ПИФ в клинически непораженной коже в области базальной мембраны и в тельцах Сиватта обнаружены депозиты IgM, фибрина и С3 компонента комплемента.

На основании данных ПИФ, гистологического исследования и клинической картины установлен диагноз: КПЛ, буллезная форма.

Получала лечение: делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно: акридерм. После лечения отмечалось улучше-

ние кожного процесса в виде уменьшения интенсивности окраски и диаметра высыпаний, уменьшения зуда и шелушения.

После лечения отмечалось снижение индекса ILP с 16 до 7; снижение BRS с 5 до 2; снижение уровня ДИКЖ с 16 до 13 баллов; По прошествии 18 месяцев после проведенного лечения, на фоне нервного стресса пациентка вновь отметила появление новых высыпаний на коже нижних конечностей, был проведен курс лечения с применением системных кортикостероидов, приведший к регрессу процесса на коже и к прекращению появления новых высыпаний.

Вульвовагинально-гингивальный синдром был у 2 (2,5%) пациенток, в одном случае он протекал на фоне фолликулярного КПЛ, в другом случае на фоне атрофического КПЛ. В обоих случаях имело место сочетанное эрозивно-язвенное поражение СОПР и слизистой половых органов.

Клинический пример.

Больная Н., 56 лет, бухгалтер, поступила в наше отделение с жалобами на болезненные высыпания во рту и на слизистой половых органов, интенсивную боль во влагалище при половом акте, единичные зудящие высыпания в складках под молочными железами.

Больна около 3,5 лет, когда после менопаузы появились трещины на слизистой оболочке половых губ. Лечилась у гинеколога мазью радевит и кортикостероидными мазями, что привело к кратковременному улучшению.

Через полгода произошло сращение верхней части половых губ; появилась боль во рту при приеме пищи. Стоматологом по поводу КПЛ было назначено лечение ликопидом, полиоксидонием, флюкостатом, но эффект был незначительным. В связи с этим были назначены внутримышечные инъекции кальция глюконата, после чего эрозии на половых губах заэпителизировались, но сыпь во рту сохранялись. Через 3 недели появились зудящие пятна под молочными железами, одновременно рецидивировали эрозии на половых органах. Дерматовенерологом по месту жительства безуспешно лечилась плаквенилом.

Страдает подагрой, эрозивно-язвенным гастритом, нарушением толерантности к глюкозе.

При осмотре в складках под молочными железами единичные бляшки неправильной формы с атрофичной поверхностью (**рис. 10**); на слизистой оболочке верхней губы и десен сетчатые пятна и бляшки белого цвета с четкими границами диаметром от 0,5 до 0,8 см и мелкими (до 0,1-0,2 см) эрозиями розового цвета (**рис.11**). На малых половых губах асимметрично расположенные ярко-розовые округлые эрозии с четкими границами и гладкой поверхностью диаметром от 0,2 до 2 см (**рис.12**). Ногтевые пластинки стоп желтого цвета, деформированы.



Рис. 10. Больная Р.56 лет. Атрофический очаг неправильной формы в складке под молочными железами



Рис. 11 Та же больная. Сетчатые бляшки и эрозии в области десен



Рис.12 Та же больная. На малых половых губах множественные асимметричные ярко-розовые округлые эрозии с четкими границами и гладкой поверхностью

Диагноз: ВГС.

Показатели общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови в пределах возрастной нормы. RW, ВИЧ, АТ к вирусам гепатитов В и С - отрицательные; консультация психоневролога: астено-невротический синдром; соматоформная дисфункция нервной системы.

Получала лечение: 4 сеанса ЭФХТ, проводимые через день; метотрексат 10,0 мг внутримышечно после второй процедуры ЭФХТ; делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно на кожу: элоком; наружно на эрозии: холисал гель, полоскания и орошение слизистых оболочек 0,1% раствором хлоргексидина, после чего эрозии на слизистой половых органов стали активно эпителизоваться, а в полости рта разрешились полностью. Через неделю произошло полное разрешение эрозий на слизистой оболочке половых органов (рис.13,14).

После лечения отмечалось снижение индекса ILP с 14 до 5; снижение BRS с 4 до 2; уменьшение ДИКЖ с 26 до 16 баллов; индекс болезненности поражений на слизистых ВАШ с 9 до 2 баллов. Через 24 недели индекс ВАШ снизился до 0. Через 8 месяцев после лечения в связи с сильным нервным стрессом (конфликт на

работе) отметила возобновление высыпаний на слизистой полости рта. Пациентке был проведен повторный курс терапии, на фоне которого отметила полную эпителизацию эрозий. Также пациентка была консультирована психоневрологом и ей была назначена терапия анксиолитиками. Через 28 месяцев процесс не рецидивировал.



Рис.13 Та же больная после лечения. Полная эпителизация эрозий в области десен



Рис. 14 Та же пациентка после лечения. Эпителизация эрозий в области слизистой половых органов.

Синдром *Гриншпана-Потекаева* был у 1 (1,2%) пациента. При этом на коже процесс был представлен атрофической формой КПЛ, а на слизистых имело место сочетанное поражение СОПР и слизистой половых органов, при этом в полости рта процесс был представлен атипичным эрозивно-язвенным КПЛ.

Клинический пример

Больная К., 67 лет при поступлении в стационар предъявляла жалобы на высыпания на коже туловища и верхних конечностей, боль во рту при приеме пищи. Больна около 9 месяцев, когда впервые отметила боль во рту при приеме пищи. Стоматологом был диагностирован «стоматит» и назначены полоскания рта отваром ромашки, шалфея, витамин А, после чего указанные ощущения уменьшились. За последующие 3 месяца высыпания распространились на кожу плеч и туловища, увеличилась боль во рту, по этому поводу пациентка обратилась к дерматологу. Им были назначены внутримышечные инъекции глюконата кальция № 10 и мазь акридерм, зуд на коже уменьшился, но боль во рту сохранялась. В связи с этим была направлена в наше отделение.

При осмотре: патологический процесс распространённый, симметричный, поражает верхние конечности, туловище, слизистые оболочки полости рта и половых органов. На коже предплечий, плеч, груди, спины и поясницы папулы розово-фиолетового цвета диаметром от 0,1 до 0,7 см полигональной формы с центральным западением. На слизистой оболочке щек отечные бляшки белесоватого цвета с сетчатым рисунком на поверхности, на слизистой оболочке губ и десен мелкие эрозии на фоне отека (**рис.15,16**).



Рис. 16 Та же больная. Гипертрофические белесоватые высыпания и мелкая эрозия в области десны.



Рис.15 Больная К. 68 лет. Множественные розово-фиолетовые западающие атрофические папулы на коже поясницы.

Данные обследования: АТ к гепатитам В, С, ВИЧ, серологические реакции-отрицательные, в общем анализе мочи, в биохимическом анализе крови, в коагулограмме, в ревмопробах- без отклонений от нормы; в общем анализе крови: гемоглобин 114,2 остальные показатели в пределах нормы; ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 70-75 ударов в минуту; горизонтальное направление электрической оси сердца. Гликемический профиль: 6.00 -6,7; 9.00-6,7; 13.00-5,87; 17.00-6,6; 20.00-5,5; консультация терапевта: гипертоническая болезнь 2 стадия, 2 степень, риск ССО 4. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей; консультация эндокринолога: сахарный диабет 2 типа; первичный гипотиреоз, средней степени тяжести в фазе медикаментозной компенсации.

При исследовании биоптата очага поражения во рту: гистологические изменения соответствуют эрозивно-язвенной форме КПЛ.

На основании клинико-гистологического обследования, наличия сахарного диабета и гипертонической болезни установлен диагноз синдром Гриншпана-Потекаева.

Получила лечение: далагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно на очаги поражения на коже: элоком, на слизистую полости рта: холисал гель, полоскания 0,1% раствором хлоргексидина. На фоне лечения папулы побледнели и уплостились, боли во рту при приеме пищи уменьшились.

После лечения отмечалось снижение индекса ILP с 13 до 6; снижение BRS с 1 до 0; уменьшение уровня ДИКЖ с 26 до 17 баллов; индекс болезненности поражений на слизистых ВАШ с 4 до 3 баллов. Через 24 недели индекс ВАШ снизился до 2 баллов. Через 4 месяца вновь отметила появление болезненности в полости рта, а также появление зудящих сетчатых высыпаний на слизистой половых органов. Пациентке был проведен повторный курс лечения с положительным эффектом, однако через 6 месяцев процесс в полости рта вновь рецидивировал, что привело к назначению пациентке циклоспорина.

Эритематозный КПЛ кожи был у 1 (1,2%) пациента и характеризовался внезапным развитием диффузной эритемы на больших поверхностях туловища и конечностей, на фоне которой были едва заметны типичные лентикулярные папулы.

Клинический пример.

Больной Г., 85 лет поступил в отделение, с жалобами на зудящие высыпания на коже головы, шеи, туловища, верхних конечностей, ягодиц. Болен около 3 месяцев, начало заболевания ни с чем не связывает. В течение последующего месяца продолжалось появление свежих высыпаний и через месяц сыпь стала более интенсивной и дерматологом по месту жительства был поставлен диагноз аллергический дерматит. В кожном стационаре получал: преднизолон в/м 90 №3, 60№3, 30№2, рибоксин, глюконат кальция, наружно дерматоловую мазь. Эффект от лечения был недлительным, процесс обострился через 2 месяца процесс, распространившись на нижние конечности, в связи с чем был госпитализирован в наше отделение.

При осмотре процесс генерализованный, поражает кожу туловища, верхних и нижних конечностей и ягодиц, где представлен множественными, гладкими, бле-

стяжими в том числе полигональными папулами диаметром до 5 мм фиолетово-красного цвета. Высыпания расположены преимущественно на гиперемизированном фоне, возвышающимся над поверхностью кожи (**рис.17**). На верхних конечностях, пояснице, в ягодичной области папулы сливаются в инфильтративные диффузные бляшки, покрытые мелкими белесоватыми чешуйками, легко снимающимися при поскабливании. На коже предплечий- точечные эксфолиации. Ногтевые пластины нижних конечностей утолщены, продольно исчерчены, определяется онихолизис дистального края, подногтевой гиперкератоз. Подмышечные лимфатические узлы увеличены до 1 см, подвижны, безболезненны.



Рис. 17 Больной Г. 85 лет. Эритематозная форма красного плоского лишая. На фоне гиперемии бляшка с четкими границами.

АТ к гепатитам В, С, ВИЧ, серологические реакции- отрицательные. В общем анализе мочи все показатели в пределах возрастной нормы, в общем анализе крови: гемоглобин 120 г/л, эритроциты 3,79 ед/л; в биохимическом анализе крови: общий белок 53 г/л, ЭКГ: Ритм синусовый с тенденцией к тахикардии. Изменения миокарда левого желудочка; консультация терапевта: гипертоническая болезнь 3 стадии, 2 степени; ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения II функциональный класс.

При гистологическом исследовании биоптата очага поражения: гиперкератоз, гипергранулез, дистрофия и «изъеденность» базального слоя эпителия со скоплениями коллоидных телец; очаговый субэпидермальный полосовидный мононуклеарный инфильтрат; субэпидермальный отек, местами с началом образова-

ния субэпидермальных лакун, расширение просвета мелких сосудов верхней дермы с незначительным лимфоцитарным инфильтратом вокруг них (рис.18,19).

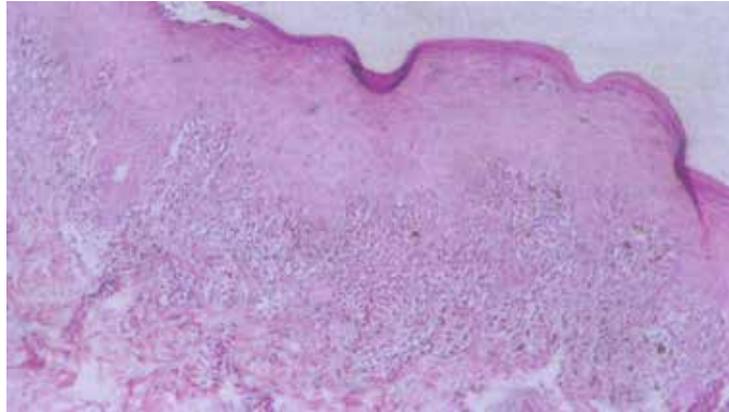


Рис.18 Гистологический препарат того же больного. Эритематозный красный плоский лишай: участок папулы. Окраска гематоксилин-эозин.ув. X100

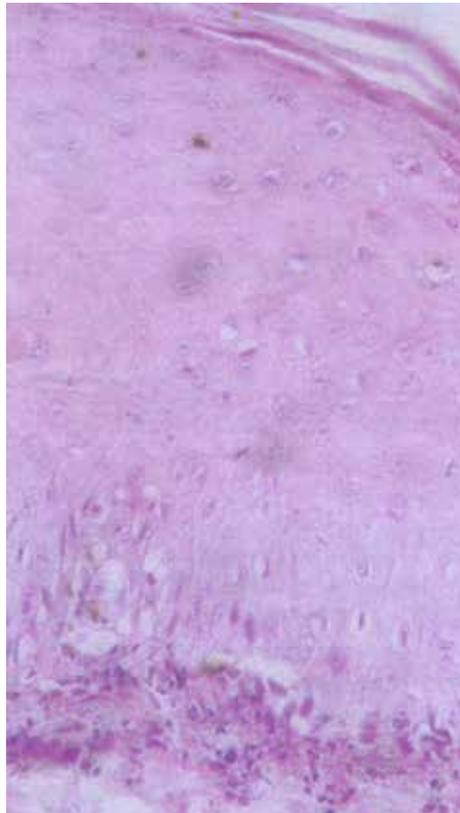


Рис. 19 Гистологический препарат того же больного. Эритематозный красный плоский лишай: участок эритемы. Окраска гематоксилин-эозин.ув. X200.

На основании клинико-гистологического обследования выставлен диагноз: КПЛ, эритематозная форма.

Получил лечение: делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно: адвантан. На фоне лечения уменьшился зуд, очаги уплостились и стали светлее.

После лечения отмечалось снижение индекса ILP с 17 до 5; снижение BRS с 3 до 2; снижение ДИКЖ с 23 до 14 баллов. Через 24 месяца процесс не рецидивировал.

Таким образом, среди 97 больных аКПЛ, аКПЛ кожи был диагностирован у 81 (83,5%) больного: гипертрофическая форма была в 31 (38,3%), пигментная – в 23 (28,4%), атрофическая – в 11 (13,6%), фолликулярная- 8 (9,9%), усеченная – в 3 (3,7%), буллезная- в 1 (1,2%), эритематозная – в 1 (1,2%), ВГС- в 2 (2,5%) и синдром Гриншпана-Потекаева- в 1(1,2%) случае.

В 35 (43,2%) случаях аКПЛ кожи ассоциировался с аКПЛ СОПР: в 17 (48,6%) случаях с гиперкератотическим, в 11 (31,4%)- с эрозивно-язвенным, в 7 (20%)- с экссудативно-гиперемическим.

В 7 (8,6%) случаях аКПЛ кожи ассоциировался с аКПЛ слизистой половых органов, в том числе, в 6 (85,7%) случаях с эрозивно-язвенной и в 1 (14,3%)- с гипертрофической.

В 16 (16,5%) случаях аКПЛ СОПР носил изолированный характер и был представлен, в 6 (37,5%) случаях экссудативно-гиперемической, в 5 (31,25%) эрозивно-язвенной и в 5 (31,25%)- гиперкератотической формами КПЛ.

Наиболее тяжелое течение дерматоза было отмечено при ВГС и эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР.

ГЛАВА IV

ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА В КЛЕТКАХ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ ПОЛОСТИ РТА, ЛЕЙКО- ПЛАКИИ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА

В работе были использованы 36 гистологически верифицированных биоптатов СОПР больных аКПЛ СОПР, лейкоплакией и плоскоклеточным раком полости рта. В том числе 16 больных аКПЛ СОПР (в 6 случаях представленным эрозивно-язвенной, в 5 – гиперкератотической, в 3 - экссудативно-гиперемической, в 2 – атрофической формами), 13 лейкоплакией, 7 плоскоклеточным раком СОПР.

Индекс пролиферации Ki 67 в клетках *аКПЛ СОПР* варьировал от 6% до 13% (в среднем $9,3 \pm 2,3\%$), причем пролиферирующие клетки, ядра которых экспрессировали Ki 67, располагались исключительно в базальном слое эпидермиса (табл. 11; рис. 20, 21).

Таблица 11

Индекс пролиферации Ki 67 в клетках атипичного красного плоского лишая
полости рта

№	Диагноз	Индекс Ki67	Локализация клеток, экспрессирующих маркер
1	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	10%	Базальный слой
2	Гиперкератотический красный плоский лишай	7%	Базальный слой
3	Экссудативно-гиперемический красный плоский лишай	8%	Базальный слой
4	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	7%	Базальный слой
5	Гиперкератотический красный плоский лишай	6%	Базальный слой
6	Гиперкератотический красный плоский лишай	12%	Базальный слой
7	Гиперкератотический красный плоский лишай	11%	Базальный слой
8	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай с признаками дисплазии	7%	Базальный слой
9	Экссудативно-гиперемический красный плоский лишай	8%	Базальный слой
10	Экссудативно-гиперемический красный плоский лишай	6%	Базальный слой
11	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	8%	Базальный слой
12	Гиперкератотический красный плоский лишай	10%	Базальный слой
13	Атрофический красный плоский лишай	7%	Базальный слой
14	Атрофический красный плоский лишай	13%	Базальный слой
15	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	8%	Базальный слой
16	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай с признаками дисплазии	12%	Базальный слой
Среднее:		$9,3 \pm 2,3\%$	

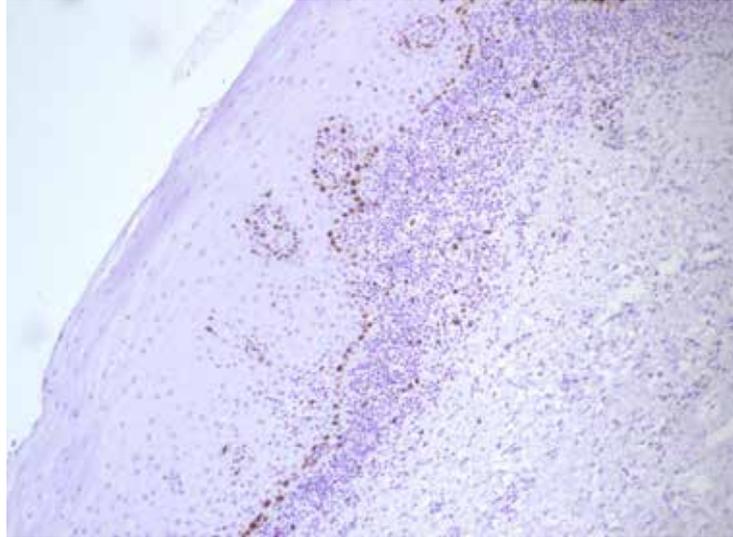


Рис. 20 Гиперкератотический красный плоский лишай полости рта. Клетки, ядра которых экспрессируют Кi 67 локализуются только в базальном слое. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Кi 67, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X100.

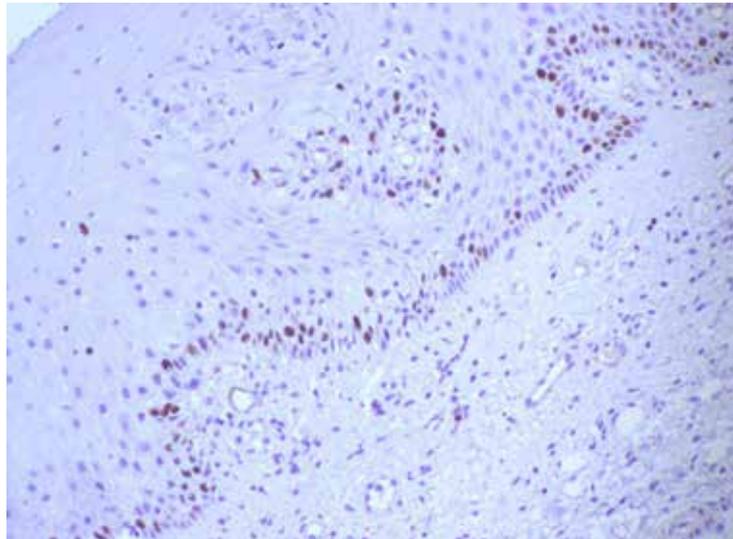


Рис. 21 Экссудативно-гиперемический красный плоский лишай полости рта. Клетки, ядра которых экспрессируют Кi 67 локализуются только в базальном слое. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Кi 67, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X200.

Индекс Кi 67 в клетках *лейкоплакии* варьировал от 10% до 30% (в среднем $20,6 \pm 6,1\%$). Клетки, ядра которых экспрессировали Кi 67 располагались в 10 (66,7%) случаях в базальном слое и нижних отделах шиповатого (надбазально) слоя эпидермиса (**рис. 22, 23**), в 3 (33,3%) случаях только в базальном слое (**табл.12**).

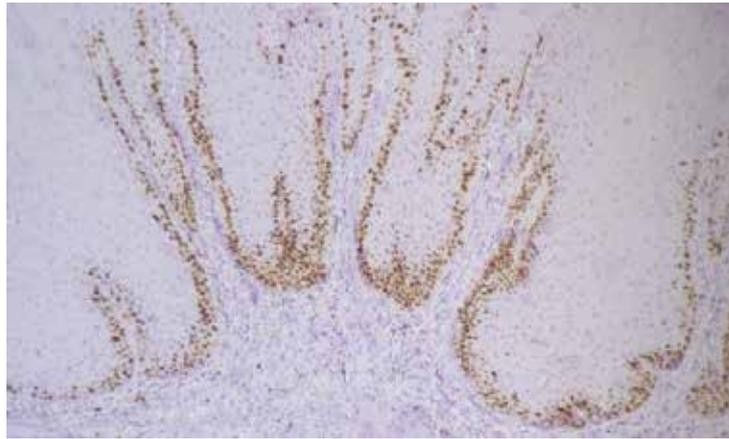


Рис.22 Веррукозная лейкоплакия полости рта. Клетки, ядра которых экспрессируют Кі 67 локализируются только в базальном и надбазальном слоях. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Кі 67, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X100.

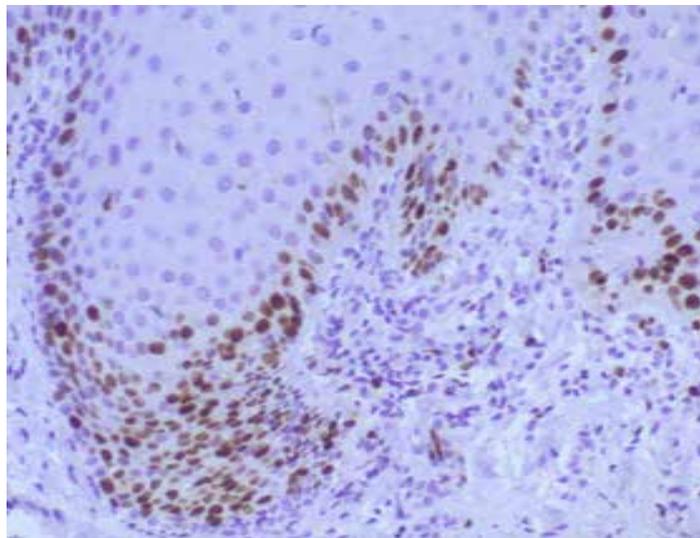


Рис.23 Веррукозная лейкоплакия полости рта. Клетки, ядра которых экспрессируют Кі 67 локализируются только в базальном и надбазальном слоях. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Кі 67, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X200.

Таблица 12

Индекс пролиферации Кі 67 в клетках лейкоплакии

№	Диагноз	Индекс Кі 67	Локализация клеток, экспрессирующих маркер
1	Веррукозная лейкоплакия	30%	Базально, надбазально
2	Веррукозная лейкоплакия	25%	Базально, надбазально
3	Веррукозная лейкоплакия	28%	Базально, надбазально
4	Веррукозная лейкоплакия	15%	Базально, надбазально
5	Веррукозная лейкоплакия	21%	Базально, надбазально
6	Веррукозная лейкоплакия	20%	Базально, надбазально
7	Веррукозная лейкоплакия	25%	Базально, надбазально
8	Веррукозная лейкоплакия	28%	Базально, надбазально
9	Веррукозная лейкоплакия	15%	Базальный слой
10	Веррукозная лейкоплакия	17%	Базально, надбазально
11	Веррукозная лейкоплакия	17%	Базально, надбазально
12	Веррукозная лейкоплакия	17%	Базальный слой
13	Веррукозная лейкоплакия	10%	Базальный слой
Среднее		20,6±6,1%	

При плоскоклеточном *раке полости рта* индекс Ki 67 варьировал от 35% до 85% (в среднем $57,4 \pm 2,04\%$). Пролиферирующие клетки, ядра которых экспрессируют Ki 67, располагались диффузно в составе опухолевых комплексов (**рис. 24, 25**) в 6 (85,7%) случаях, в одном (14,3%) клетки определялись в базальных и надбазальных отделах (**табл.13**).

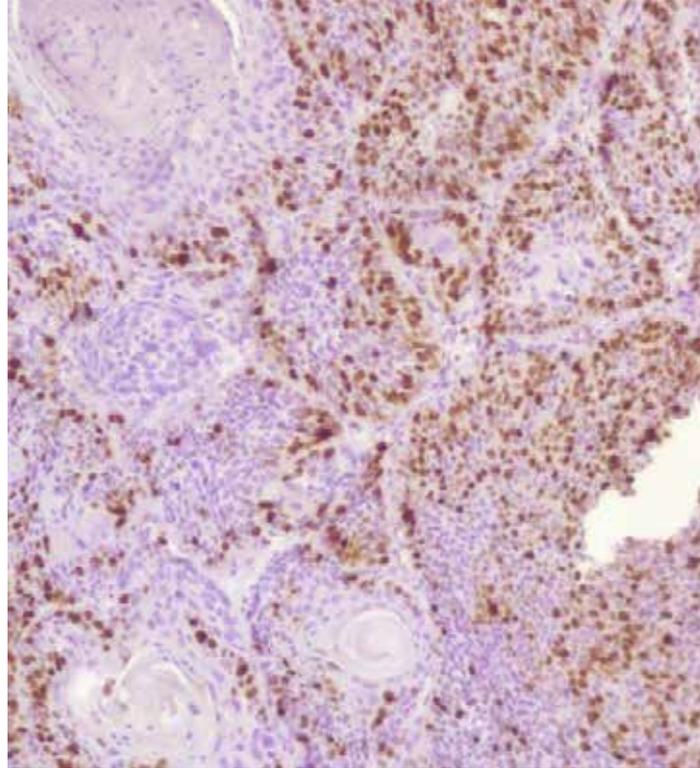


Рис.24 Высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак полости рта. Неравномерное, диффузное распределение клеток, ядра которых экспрессируют Ki 67. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki 67, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X100.

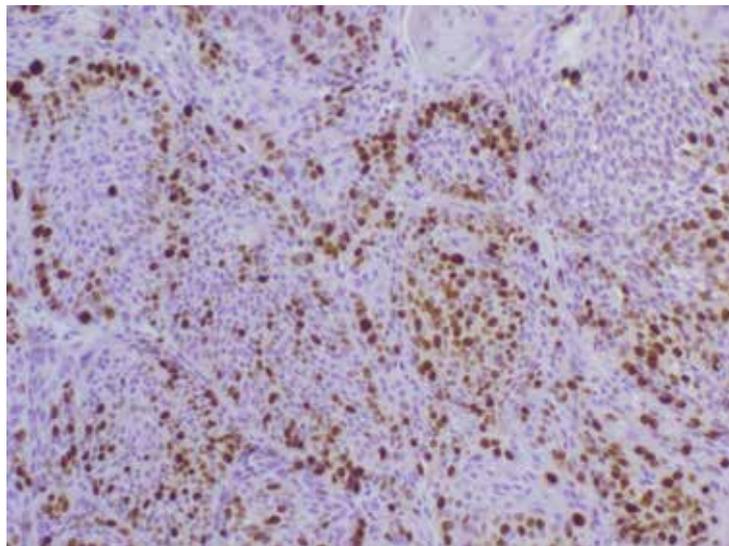


Рис.25 Высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак полости рта. Неравномерное, диффузное распределение клеток, ядра которых экспрессируют Ki 67. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki 67, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X200.

Индекс пролиферации Ki 67 в клетках плоскоклеточного рака полости рта

№	Диагноз	Индекс Ki67	Локализация клеток, экспрессирующих маркер
1	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий	52%	Диффузно
2	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий	55%	Диффузно
3	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий	35%	Диффузно
4	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий	60%	Диффузно
5	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий	80%	Диффузно
6	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий	35%	Базально, надбазально
7	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий	85%	Диффузно
Среднее		57,4±2,04%	

Таким образом, по индексу Ki-67 аКПЛ СОПР (9,3±2,3%) существенно отличался от лейкоплакии (20,6±6,1%; $p=0,003$) и плоскоклеточного рака той же локализации (57,4±2,4%; $p<0,01$) (табл.14.); достоверные различия отмечены и по расположению клеток, ядра которых экспрессировали Ki-67: при аКПЛ СОПР они располагались в 100% случаев в базальном слое, при лейкоплакии – в базальном слое (23,1%) и надбазально (76,9%) ($p<0,001$), при плоскоклеточном раке – в базальном слое и надбазально (14,3%), а также диффузно в опухолевых комплексах (85,7%) ($p<0,001$). (табл.15,16.)

Таблица 14

Сравнение индекса Ki 67 при атипичном красном плоском лишае полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточном раке той же локализации

Диагноз	Количество больных	Индекс Ki67 M±SD	Индекс Ki67 Me [LQ; UQ]	Значения p (критерий Крускала-Уоллиса)
Атипичный красный плоский лишай	16	0,09±0,02	0,08 [0,07; 0,105]	<0,001
Лейкоплакия	13	0,21±0,06	0,2 [0,17; 0,25]	<0,001
Плоскоклеточный рак	7	0,57±0,20	0,55 [0,35; 0,8]	<0,001
Различия между группами				
Сравнение в группах		Значения p, попарные сравнения, критерий Данна		
Лейкоплакия- Атипичный красный плоский лишай		0,003		
Плоскоклеточный рак- Атипичный красный плоский лишай		<0,001		
Плоскоклеточный рак –Лейкоплакия		0,211		

Клетки, ядра которых экспрессировали Ki 67 при аКПЛ СОПР располагались в базальном слое эпидермиса в 100% клеток, при лейкоплакии – в базальном слое в 23,1%, базально и надбазально в 76,9% клеток, при плоскоклеточном раке – базально и надбазально в 14,3% клеток, диффузно в составе опухолевых комплексов в 85,7% клеток. (табл.15). При попарном сравнении локализации клеток, ядра

которых экспрессируют маркер Ki 67 различия носили достоверный характер во всех исследуемых парах ($p < 0,001$) (табл.16).

Таблица 15

Характер распределения клеток атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака, экспрессировавших Ki 67

Клетки, ядра которых экспрессируют Ki 67			Диагноз			Всего
			Атипичный красный плоский лишай	Лейкоплакия	Плоскоклеточный рак	
Локализация	Базально	Количество, abs	16	3	0	19
		%	100,0%	23,1%	0,0%	52,8%
	Базально, надбазально	Количество, abs	0	10	1	11
		%	0,0%	76,9%	14,3%	30,6%
	Диффузно	Количество, abs	0	0	6	6
		%	0,0%	0,0%	85,7%	16,7%
Всего		Количество, abs	16	16	13	16
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 16

Различия между группами атипичного красного плоского лишая, лейкоплакии и плоскоклеточного рака локализации экспрессии Ki67

Сравнение в группах	Значение p, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони
Лейкоплакия- Атипичный красный плоский лишай	<0,001
Плоскоклеточный рак- Атипичный красный плоский лишай	<0,001
Плоскоклеточный рак –Лейкоплакия	<0,001

Таким образом, по индексу Ki-67 атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта ($9,3 \pm 2,3\%$) существенно отличался от лейкоплакии ($20,6 \pm 6,1\%$; $p = 0,003$) и плоскоклеточного рака той же локализации ($57,4 \pm 2,4\%$; $p < 0,01$) (табл.14), а также, при попарных сравнениях, достоверные различия отмечены и по расположению клеток, ядра которых экспрессировали Ki-67: при аКПЛ СОПР они располагались в 100% случаев в базальном слое, при лейкоплакии – в базальном слое (23,1%) и надбазально (76,9%) ($p < 0,001$), при плоскоклеточном раке – в базальном слое и надбазально (14,3%), а также диффузно в опухолевых комплексах (85,7%) ($p < 0,001$) (табл.15,16). Представленные различия могут использоваться для дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР и лейкоплакии.

Е-кадгерин в клетках *аКПЛ СОПР* экспрессировался на мембране в 100% клеток: в подавляющем большинстве (1680 или 98,8%) клеток имело место интенсивное мембранное окрашивание (рис.26, 27), и лишь в 20 (1,2%) клетках (один случай эрозивно-язвенного КПЛ с признаками дисплазии), экспрессия была менее выражена и расценивалась как мембранно-редуцированная (неполное окрашивание мембраны) (табл. 17).

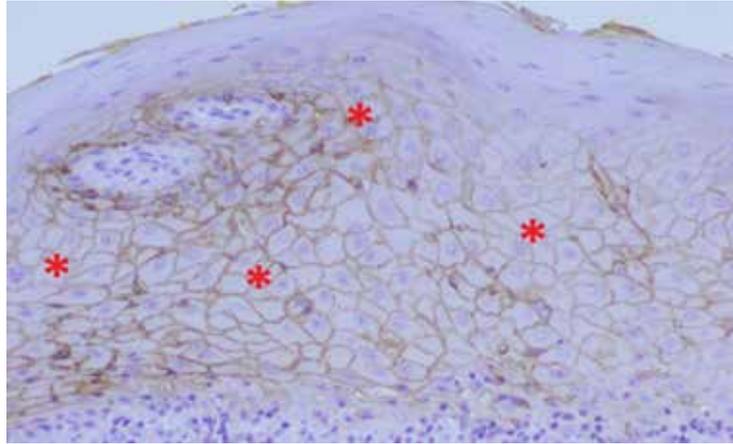


Рис.26. Экссудативно-гиперемический красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. Мембранная экспрессия Е-кадгерина (*). Иммуногистохимическая реакция с антителами к Е-кадгерину, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X400

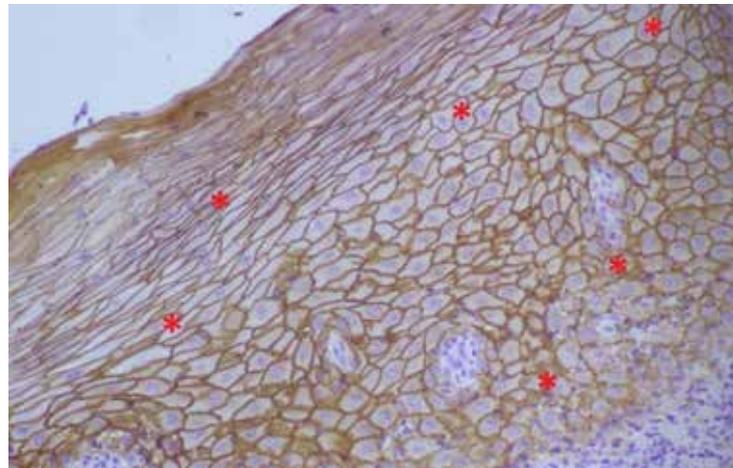


Рис.27. Гиперкератотический красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. Мембранная экспрессия Е-кадгерина (*). Иммуногистохимическая реакция с антителами к Е-кадгерину, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X400

Экспрессия E-кадгерина в клетках атипичного красного плоского лишая полости рта

№	Клиническая форма	Тип клеточной экспрессии				Отсутствие иммунореактивности
		Мембранный	Мембранно-редуцированный	Мембранно-цитоплазматический	Цитоплазматический	
1	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	100				
2	Гиперкератотический красный плоский лишай	100				
3	Экссудативно-гиперемический красный плоский лишай	100				
4	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	100				
5	Гиперкератотический красный плоский лишай	100				
6	Гиперкератотический красный плоский лишай	100				
7	Гиперкератотический красный плоский лишай	100				
8	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	100				
9	Экссудативно-гиперемический красный плоский лишай	100				
10	Экссудативно-гиперемический красный плоский лишай	100				
11	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	100				
12	Гиперкератотический красный плоский лишай	100				
13	Атрофический красный плоский лишай	100				
14	Атрофический красный плоский лишай	100				
15	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай	100				
16	Эрозивно-язвенный красный плоский лишай с признаками дисплазии	80	20			
	Итого (abs., %)	1680, (98,8%)	20, (1,2%)			

Клетки *веррукозной лейкоплакии* экспрессировали E-кадгерин как на мембране, так и в цитоплазме (**рис. 28**), кроме того, в части клеток отмечалось отсутствие реакции (**рис. 29**). Мембранный тип экспрессии регистрировался в 3 случаях, сочетание мембранного и мембранно-редуцированного в 7, мембранного, мембранно-редуцированного и мембранно-цитоплазматического в одном, мембранного, мембранно-редуцированного и отсутствие иммунореактивности в 2 случаях. При подсчете процентного соотношения типов экспрессии было установлено, что в 90,7% клеток E-кадгерин экспрессировался на мембране: в 1043 (80,2%) случаях клетки имели мембранный тип экспрессии, в 137 (10,5%) – мембранно-редуцированный. В 50 (3,9%) клетках определялся мембранно-цитоплазматический тип экспрессии и в 70 (5,4%) случаях клетки не имели иммунореактивности (**табл.18**).

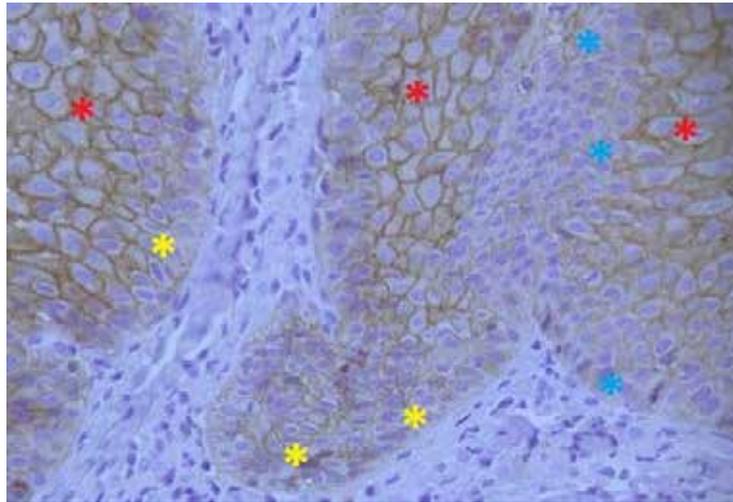


Рис.28 Веррукозная лейкоплакия полости рта. Мембранная (*), мембранно-редуцированная (*), мембранно-цитоплазматическая (*) экспрессия E-кадгерина. Иммуногистохимическая реакция с антителами к E-кадгерину, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X400.

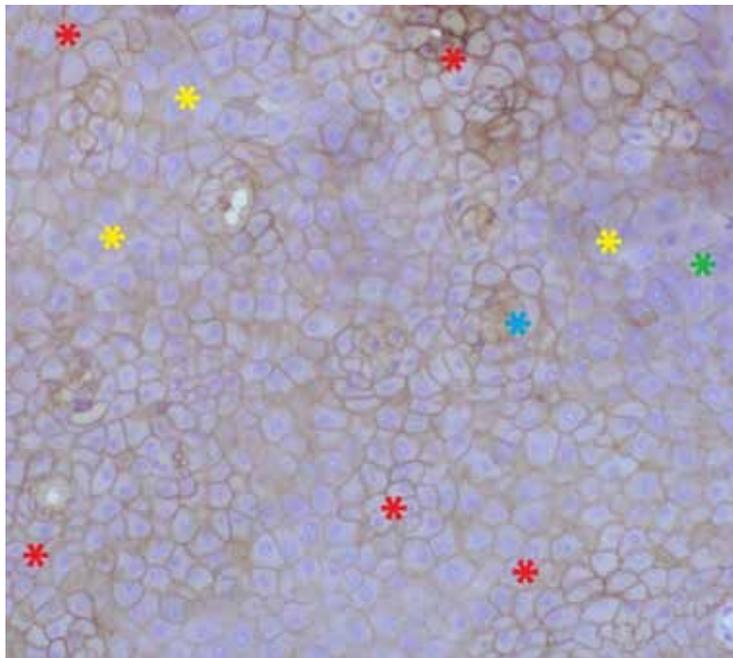


Рис.29 Веррукозная лейкоплакия полости рта. Мембранная (*), мембранно-редуцированная (*), мембранно-цитоплазматическая (*) экспрессия E-кадгерина и отсутствие иммунореактивности (*). Иммуногистохимическая реакция с антителами к E-кадгерину, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X400.

Таблица 18

Экспрессия E-кадгерина в клетках веррукозной лейкоплакии полости рта

№	Клиническая форма	Тип клеточной экспрессии (%)				Отсутствие иммунореактивности
		Мембранный	Мембранно-редуцированный	Мембранно-цитоплазматический	Цитоплазматический	
1	Лейкоплакия веррукозная	90	10			
2	Лейкоплакия веррукозная	90	10			
3	Лейкоплакия веррукозная	80	20			
4	Лейкоплакия веррукозная	85	15			
5	Лейкоплакия веррукозная	85	15			
6	Лейкоплакия веррукозная	40	10			50
7	Лейкоплакия веррукозная	90	10			
8	Лейкоплакия веррукозная	93	7			
9	Лейкоплакия веррукозная	100				
10	Лейкоплакия веррукозная	100				
11	Лейкоплакия веррукозная	100				
12	Лейкоплакия веррукозная	30	20	50		
13	Лейкоплакия веррукозная	60	20			20
Итого (abs., %)		1043 (80,2%)	137 (10,5%)	50 (3,9%)		70 (5,4%)

Клетки *плоскоклеточного рака* экспрессировали E-кадгерин как на мембране, так и в цитоплазме, в части клеток иммунореактивность отсутствовала (табл.19; рис. 30, 31).

Таблица 19

Экспрессия E-кадгерина в плоскоклеточном раке полости рта

№	Клиническая форма	Тип клеточной экспрессии (%)				Отсутствие иммунореактивности
		Мембранный	Мембранно-редуцированный	Мембранно-цитоплазматический	Цитоплазматический	
1	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий			10	60	30
2	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий				100	
3	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий		10	10		80
4	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий		10		70	20
5	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий				80	20
6	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий	30	20		20	30
7	Плоскоклеточный рак высокодифференцированный ороговевающий		5		25	70
Итого (abs., %)		30 (4,2%)	45 (6,4%)	20 (2,8%)	355 (50,9%)	250 (35,7%)

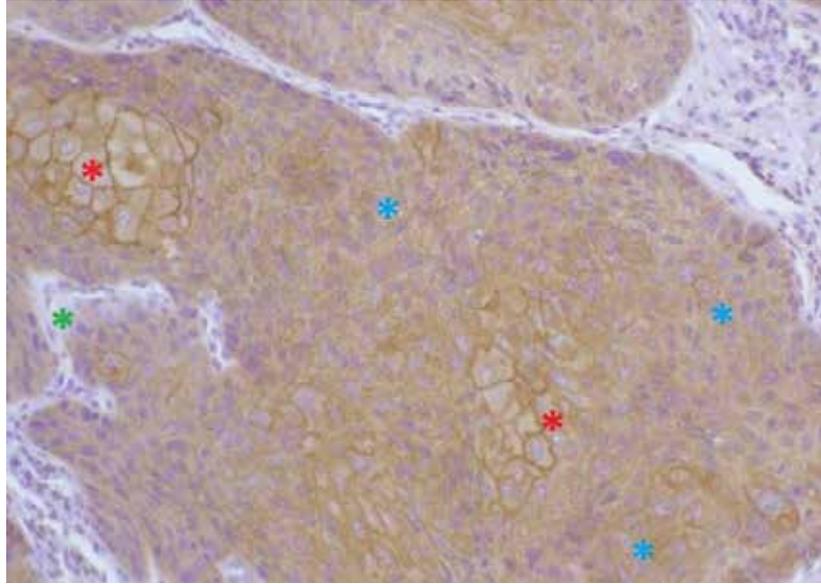


Рис. 30 Высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Мембранная (*), цитоплазматическая (*) экспрессия E-кадгерина и отсутствие иммунореактивности (*). Иммуногистохимическая реакция с антителами к E-кадгерину, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X400.

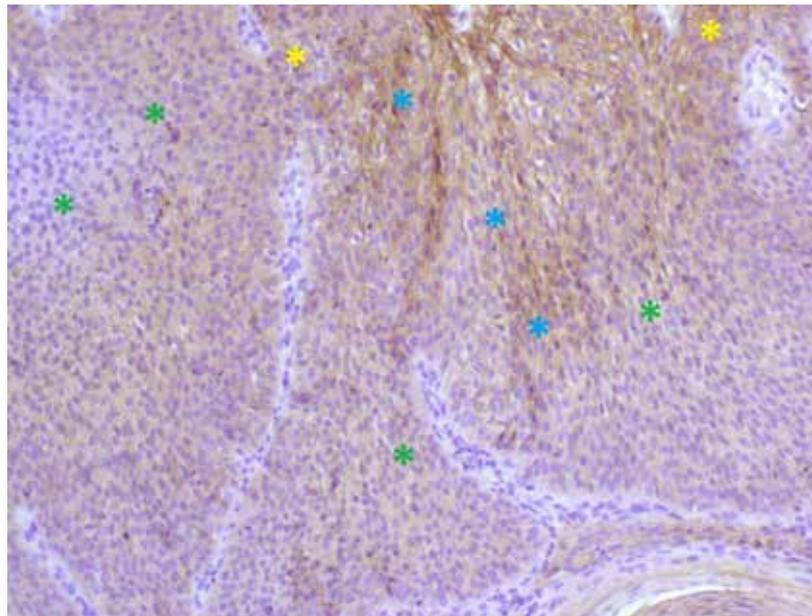


Рис. 31 Высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Мембранно-редуцированная (*), цитоплазматическая (*) экспрессия E-кадгерина и отсутствие иммунореактивности (*). Иммуногистохимическая реакция с антителами к E-кадгерину, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X400.

При этом было выявлено 5 вариантов типов экспрессии: мембранно-цитоплазматический + цитоплазматический + отсутствие иммунореактивности; мембранно-редуцированный + мембранно-цитоплазматический + отсутствие иммунореактивности; мембранно-редуцированный + цитоплазматический + отсутствие иммунореактивности; цитоплазматический и отсутствие иммунореактивности; мембранный + мембранно-редуцированный, цитоплазматический + отсут-

ствии иммунореактивности; отсутствие иммунореактивности. В 53,7% клеток отмечалась цитоплазматическая экспрессия: половина (355; 50,9%) клеток экспрессировала E-кадгерин в цитоплазме, в 20 (2,8%) клетках отмечалась мембранно-цитоплазматическая экспрессия; в трети (250; 35,7%) клеток реакция отсутствовала. Мембранный тип экспрессии E-кадгерина имели 10,6% клеток: 30 (4,2%) клеток – мембранный и 45 (6,4%) клеток – мембранно-редуцированный типы экспрессии.

Таким образом, что касается E-кадгерина, то он во всех случаях аКПЛ СОПР экспрессировался на клеточной мембране, причем четкая интенсивная экспрессия отмечалась в 100% клеток. Подавляющее большинство клеток лейкоплакии (90,7%) также экспрессировали E-кадгерин на мембране; аномальная экспрессия (цитоплазматическая) и отсутствие иммунореактивности отмечались в 3,9% и 5,4% клеток соответственно. При плоскоклеточном раке СОПР только 10,6% клеток экспрессировали E-кадгерин на мембране. Цитоплазматическая экспрессия наблюдалась в 53,7%, отсутствие иммунореактивности – в 35,7% клеток. Статистический анализ показал, аКПЛ СОПР, лейкоплакия и плоскоклеточный рак той же локализации существенно различались между собой по мембранному, мембранно-редуцированному, цитоплазматическому типам экспрессии E-кадгерина и по отсутствию иммунореактивности ($p \leq 0,001$), при этом, существенных различий по мембранно-цитоплазматической экспрессии не было (табл.20).

Таблица 20

Сравнение типов экспрессии E-кадгерина при атипичном красном плоском лишае полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточном раке той же локализации

Тип экспрессии	Плоскоклеточный рак N=7 Me [LQ; UQ]	Лейкоплакия N=13 Me [LQ; UQ]	Атипичный красный плоский лишай N=16 Me [LQ; UQ]	Значения p (критерий Крускала- Уоллиса)
Мембранный	0 [0; 0]	90 [80; 93]	100 [100; 100]	<0,001
Мембранно-редуцированный	5 [0; 10]	10 [7; 15]	0 [0; 0]	0,001
Мембранно-цитоплазматический	0 [0; 10]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,082
Цитоплазматический	60 [20; 80]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<0,001
Отсутствие иммунореактивности	30 [20; 70]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<0,001

При последующих попарных сравнениях было установлено, что по локализации отложений E-кадгерина аКПЛ СОПР достоверно отличался от лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации: мембранно-редуцированная экспрессия была достоверно выше при лейкоплакии, чем при аКПЛ СОПР (10,5% и 1,2% соответственно; $p=0,001$); при плоскоклеточном раке в 53,7% клеток отмечалась цитоплазматическая экспрессия, в 35,7% реакция отсутствовала, а при аКПЛ СОПР цитоплазматической экспрессии и отсутствия иммунореактивности не было ($p<0,001$). (табл.17-19, табл. 21).

Таблица 21

Различия между группами атипичного красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации по типу экспрессии E-кадгерина

Тип экспрессии	Сравниваемые группы	Значения p, попарные сравнения, критерий Данна
Мембранная	Атипичный красный плоский лишай- Лейкоплакия	0,014
	Атипичный красный плоский лишай- Плоскоклеточный рак	<0,001
	Плоскоклеточный рак –Лейкоплакия	0,024
Мембранно-редуцированная	Атипичный красный плоский лишай- Лейкоплакия	0,001
	Атипичный красный плоский лишай- Плоскоклеточный рак	0,171
	Плоскоклеточный рак –Лейкоплакия	0,852
Цитоплазматическая	Атипичный красный плоский лишай- Лейкоплакия	1
	Атипичный красный плоский лишай- Плоскоклеточный рак	<0,001
	Плоскоклеточный рак –Лейкоплакия	<0,001
Отсутствие иммунореактивности	Атипичный красный плоский лишай- Лейкоплакия	1
	Атипичный красный плоский лишай- Плоскоклеточный рак	<0,001
	Плоскоклеточный рак –Лейкоплакия	0,001

Таким образом, по локализации отложений E-кадгерина аКПЛ СОПР достоверно отличался от лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации: мембранно-редуцированная экспрессия была достоверно выше при лейкоплакии, чем при аКПЛ СОПР (10,5% и 1,2% соответственно; $p=0,001$); при плоскоклеточном раке в 53,7 случаях отмечалась цитоплазматическая экспрессия, в 35,7% реакция отсутствовала, а при аКПЛ СОПР цитоплазматической экспрессии и отсутствия иммунореактивности не было ($p<0,001$). Клетки аКПЛ СОПР в 100% экспрессировали E-кадгерин на мембране; при лейкоплакии мембранная экспрессия отмечалась в 90,7% клеток, цитоплазматическая- в 3,9% клеток, отсут-

ствие иммунореактивности было отмечено в 5,4% клеток; при плоскоклеточном раке СОПР в 10,6% была мембранная, в 53,7%- цитоплазматическая экспрессия, отсутствие иммунореактивности отмечено в 35,7% клеток (**табл.21**).

Учитывая полученные нами результаты был предложен метод диагностики аКПЛ СОПР:

В соответствие с ним при выявлении значений индекса пролиферации Ki 67 до 10 % и локализации помеченных этим маркером пролиферирующих клеток исключительно в базальном слое эпидермиса, следует диагностировать аКПЛ СОПР.

При значении индекса пролиферации от 10 до 14 % и локализации клеток, ядра которых экспрессируют Ki 67 исключительно в базальном слое эпидермиса следует проводить дополнительное исследование с выявлением локализации экспрессии Е-кадгерина, и при его мембранной экспрессии диагностировать аКПЛ СОПР.

Предложенный способ был использован нами в диагностике 17 больных с затяжными поражениями (от 6 месяцев до 19 лет, 1 год [10 месяцев; 2 года]) СОПР, клинически сходным с аКПЛ СОПР, лейкоплакией и/или плоскоклеточным раком (5 пациентов с сочетанным аКПЛ кожи и 12 пациентов с изолированными поражениями) и выявил у 10 больных аКПЛ СОПР (у 6 эрозивно-язвенный, у 4-экссудативно-гиперемический, у 2- гиперкератотический), у 6 – лейкоплакию СОПР, у одного– плоскоклеточный рак СОПР (**табл. 22**).

Индекс пролиферации Ki 67 и экспрессия E-кадгерина у 17 пациентов с поражением полости рта

Больной, №	Индекс Ki 67 и локализация ядер которых экспрессируют маркер	Тип экспрессии E-кадгерина					Отсутствие иммунореактивности	Диагноз
		Мембранный	Мембранно-редуцированный	Мембранно-цитоплазматический	Цитоплазматический	Отсутствует		
1	7%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
2	8%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
3	12%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
4	9%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
5	10%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
6	8%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
7	7%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
8	6%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
9	6%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
10	13%, базально	100%	-	-	-	-	Атипичный красный плоский лишай	
11	27%, базально, надбазально	60%	20%	-	-	20%	Лейкоплакия	
12	20%, базально	80%	20%	-	-	-	Лейкоплакия	
13	15%, базально, надбазально	90%	10%	-	-	-	Лейкоплакия	
14	25% базально, надбазально	94%	6%	-	-	-	Лейкоплакия	
15	17% базально, надбазально	30%	40%	30%	-	-	Лейкоплакия	
16	20% базально, надбазально	90%	10%	-	-	-	Лейкоплакия	
17	40%, диффузно	-	-	10%	50%	40%	Плоскоклеточный рак	

Приводим **клинический пример** эффективного использования предложенного метода на практике.

Больной Ф., 62 лет, пенсионер, ранее военнослужащий поступил в клинику с жалобами на длительно незаживающую, болезненную язву в области нижней губы. Болен около 15 лет, когда впервые на красной кайме нижней губы появился безболезненный узелок величиной с булавочную головку, на поверхности которого после попыток его сорвать ногтем появлялась геморрагическая корка. Дерматологом по месту службы был поставлен диагноз красного плоского лишая и назначено мазевое лечение, но эффекта не было. Через год после удаления корки стал кровоточить. На протяжении последующих лет получал по этому поводу эссенциале, зиртек, трентал,

аппликации метилурациловой мази и крема адвантан, улучшение было кратковременным и сменялось рецидивами. В течение последнего года, несмотря на лечение, «язва» на красной кайме нижней губы не заживала в связи с этим был консультирован в институте лазерной медицины ЛАЗМЕД, где была проведена фотодинамическая терапия очага поражения, но вскоре очаг поражения увеличился в размере, стал болезненным и обильно кровоточащим. В связи с этим был госпитализирован в наше отделение.

При осмотре на красной кайме нижней губы серозно-геморрагическая корка, под которой определялся язвенный дефект размером 2,0x1,3 см неправильной формы с четкими границами, неровным, бугристым дном и периферической валикообразной зоной шириной до 0,3 см и высотой до 0,2 мм (**рис.32**). Подчелюстные лимфатические узлы размером с мелкую горошину, мягко-эластической консистенции, безболезненные.



Рис. 32. Больной Ф.: язва с неровной бугристой поверхностью и периферической валикообразной зоной на нижней губе.

Данные лабораторного обследования: АТ к гепатитам В, С, ВИЧ, RW-отрицательные, в ревмопробах, общем анализе мочи, коагулограмме- без отклонений от нормы; в общем анализе крови: относительные лимфоциты (прибор) 43,2%, остальные показатели в пределах нормы; биохимический анализ крови: билирубин прямой 4,5 мкмоль/л, креатинин 105 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

При гистологическом исследовании инцизионного (punch) биоптата: фрагмент слизистой оболочки, покрытой многослойным плоским эпителием с акантозом, очаговым паракератозом, вакуолизацией цитоплазмы клеток базального слоя. На одном из участков (справа) определяется эрозивный дефект. В субэпителиальных отделах слизистой оболочки полосовидный лимфоплазмочитарный инфильтрат. Наиболее вероятна эрозивно-язвенная форма КПЛ (рис. 33).

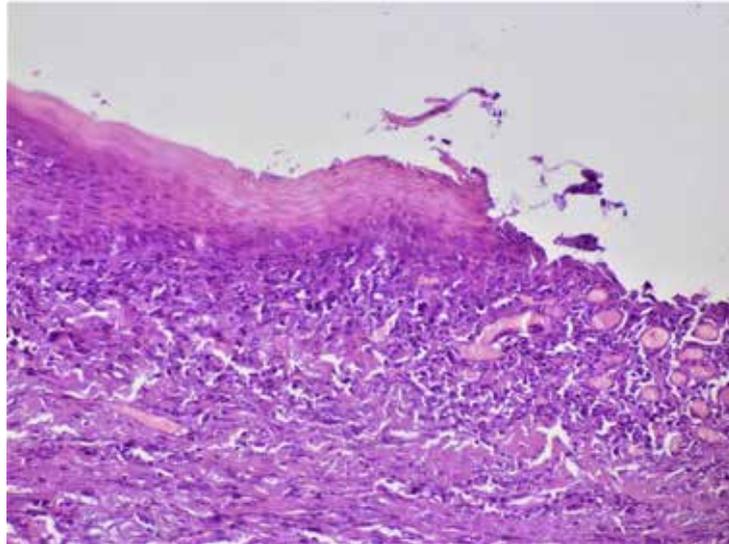


Рис. 33. Гистологический препарат биоптата очага поражения больного Ф. Фрагмент слизистой оболочки, покрытой многослойным плоским эпителием с акантозом, очаговым паракератозом, вакуолизацией цитоплазмы клеток базального слоя. На одном из участков (справа) определяется эрозивный дефект. В субэпителиальных отделах слизистой оболочки полосовидный лимфоплазмочитарный инфильтрат. Гематоксилин-эозин, ув. X200

При прямом иммунофлюоресцентном исследовании биоптата видимо здоровой кожи отмечено умеренное диффузное и гранулярное накопление IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы, их незначительная миграция в межклеточные пространства эпидермиса с пропитыванием некоторых кератиноцитов; незначительное отложение IgM в дермоэпидермальной зоне и гиалиновых тельцах; незначительное отложение Ig A в сосочковом слое дермы и в составе гиалиновых телец; незначительное отложение C3 компонента комплемента в сосочковом и сетчатом слое дермы с пропитыванием некоторых кератиноцитов; отложение фибрина в сосудах сетчатого слоя дермы. Заключение: иммуноморфологическая картина не противоречит диагнозу КПЛ (рис. 34).

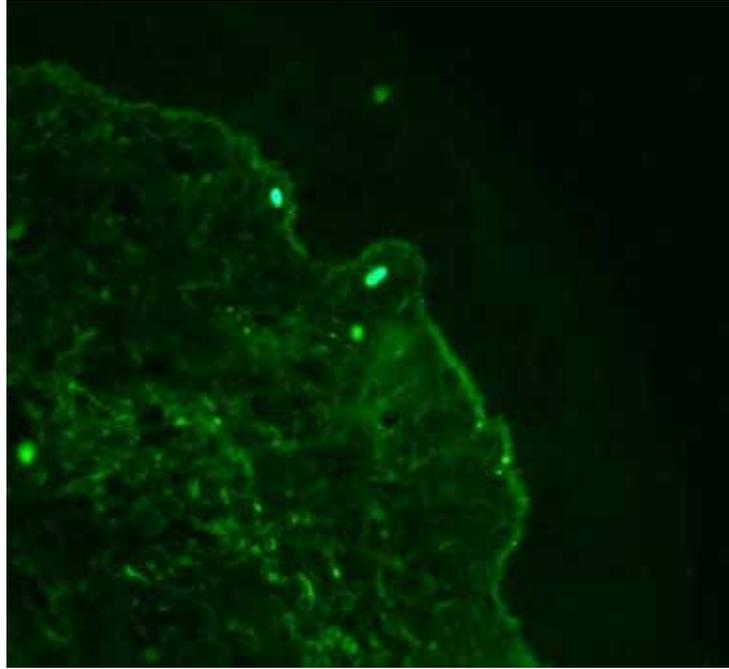


Рис. 34 Иммуноморфологическая картина биоптата видимо здоровой кожи больного Ф. Незначительное накопление Ig M в дермоэпидермальной зоне в гиалиновых тельцах. ув. X400

При иммуногистохимическом исследовании инцизионного (punch) биоптата очага поражения уровень экспрессии маркера пролиферации Ki 67 составил 8%, клетки, ядра которых экспрессируют маркер локализовались в базальном слое эпидермиса (рис. 35). Е-кадгерин экспрессировался мембранно (100% клеток) (рис. 36), что указывало на наличие у больного КПЛ красной каймы губы и отсутствия малигнизации.

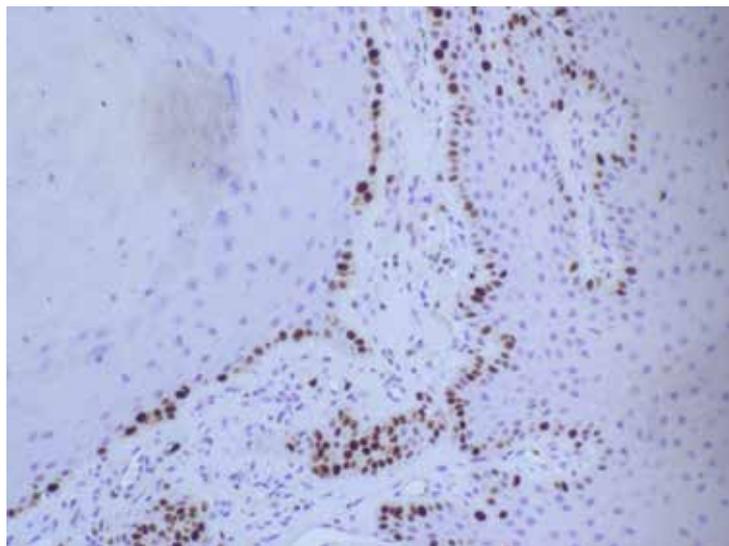


Рис. 35 Пациент Ф. Эрозивно-язвенный красный плоский лишай полости рта. Клетки, ядра которых экспрессируют Ki 67 локализуются только в базальном слое. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki 67, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. X200.

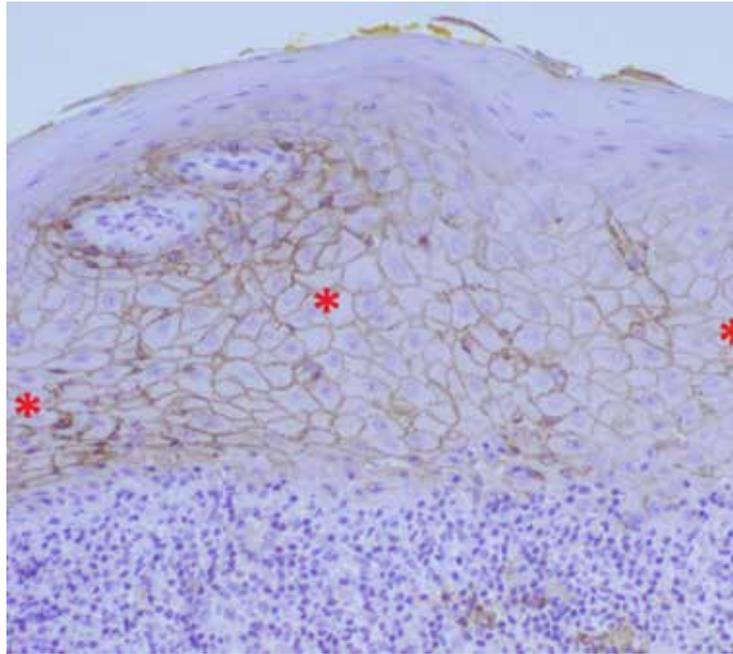


Рис. 36 Пациент Ф. Эрозивно-язвенный красный плоский лишай полости рта. Мембранная экспрессия Е-кадгерина (*). Иммуногистохимическая реакция с антителами к Е-кадгерину, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера, ув. Х400

В связи с этим получал лечение ацитретином внутрь по 75 мг/сут в течение 3 месяцев с постепенным двухнедельным снижением дозы, аппликации мази гиоксизон в сочетании с линиментом стрептомицина и облепиховым маслом на очаг поражения под окклюзионную пращевидную повязку. На фоне лечения через 3 месяца наступило клиническое выздоровление и на месте язвы остался депигментированный рубец диаметром 1,5 см. (рис. 37). При осмотре через год на месте бывшей язвы остался слегка депигментированный линейный рубец.



Рис. 37 Тот же пациент через 3 месяца после начала приема ацитретина. Депигментированный рубец на месте бывшего язвенного дефекта.

Использование заявленного метода способствовало более точной диагностике аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака СОПР по данным инцизионной (punch) биопсии и позволило избежать необходимой для гистологической диагностики травматичной резекции очага поражения. Инцизионная (punch) биопсия удовлетворительно переносилась пациентами и проводилась после премедикации 2,0 мл лидокаина.

Применение иммуногистохимического исследования с антителами к Ki 67 и Е-кадгерину позволило не только в каждом из 10 сомнительных для дифференциальной диагностики с лейкоплакией и плоскоклеточным раком случаев диагностировать аКПЛ СОПР, но и способствовало формированию однородной группы больных аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР для изучения клинической эффективности метода ЭФХТ в сочетании с однократной внутримышечной инъекцией 10,0 мг метотрексата.

Таким образом, по уровню пролиферативной активности клеток и характеру их распределения в эпидермисе *аКПЛ СОПР, лейкоплакия и плоскоклеточный рак* той же локализации существенно различались между собой: средний индекс Ki 67 составлял $9,3 \pm 2,3\%$, $20,6 \pm 6,1\%$ и $57,4 \pm 2,04\%$ соответственно ($p < 0,001$); клетки, ядра которых экспрессировали Ki 67 при *аКПЛ СОПР* располагались в базальном слое эпидермиса в 100% клеток, при *лейкоплакии* – в базальном слое в 23,1%, базально и надбазально в 76,9% клеток, при *плоскоклеточном раке* – базально и надбазально в 14,3% клеток, диффузно в составе опухолевых комплексов в 85,7% клеток.

Клетки *аКПЛ СОПР* в 100% экспрессировали Е-кадгерин на мембране; при *лейкоплакии* мембранная экспрессия отмечалась в 90,7% клеток, цитоплазматическая – в 3,9% клеток, отсутствие иммунореактивности было отмечено в 5,4% клеток; при *плоскоклеточном раке* СОПР в 10,6% была мембранная, в 53,7% – цитоплазматическая экспрессия, отсутствие иммунореактивности было отмечено в 35,7% клеток. По локализации отложений Е-кадгерина *аКПЛ СОПР* достоверно отличался от *лейкоплакии* и *плоскоклеточного рака* той же локализации: мем-

бранно-редуцированная экспрессия была достоверно выше при *лейкоплакии*, чем при *аКПЛ СОПР* (10,5% и 1,2% соответственно; $p=0,001$); при *плоскоклеточном раке* в 53,7% клеток отмечалась цитоплазматическая экспрессия, в 35,7% реакция отсутствовала, а при *аКПЛ СОПР* цитоплазматической экспрессии и отсутствия иммунореактивности не было ($p<0,001$).

С практической точки зрения следует учитывать, что при выявлении значе- ний индекса пролиферации Ki 67 до 10 % и локализации ядер пролиферирующих клеток эпидермиса исключительно в базальном слое диагностируют *аКПЛ СОПР*. При значении индекса пролиферации от 10 до 14% и локализации ядер пролиферирующих клеток эпидермиса исключительно в базальном слое прово- дят дополнительное исследование с выявлением локализации экспрессии Е- кадгерина, и при его мембранной экспрессии диагностируют *аКПЛ СОПР*.

ГЛАВА V

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ
АТИПИЧНЫМ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ КОЖИ5.1. Клиническая характеристика I группы пациентов с атипичным красным
плоским лишаем кожи

В I группу были включены 23 больных распространенным аКПЛ кожи, в том числе пигментным (10 случаев), гипертрофическим (8), атрофическими (4) и синдромом перекрытия аКПЛ кожи и дискоидной красной волчанки (1). Мужчин было 8, женщин 15, возраст больных варьировал от 34 до 66 (в среднем $52,1 \pm 10,2$) лет, а длительность заболевания - от 6 месяцев до 25 лет (9 месяцев [7 месяцев; 14 лет]). В 13 случаях продолжительность заболевания не превышала 1 года, в 4 случаях достигала 2- 3, в 6 случаях - 14 -25 лет.

Пациенты страдали в 13 (56,5%) случаях упорным к проводимой терапии распространенным аКПЛ, который в 6 (26,1%) случаях носил рецидивирующий характер (табл.1). В 7 (30,4%) случаях имелись типичные для КПЛ сетчатые поражения полости рта, в 4 (17,4%)- сетчатые поражения слизистой оболочки половых органов, которые в 3 (13%) случаях сочетались с КПЛ полости рта.

Ранее лечение по поводу КПЛ безуспешно или с минимальным клиническим эффектом получали 13 (56,5%) пациентов: 7 проводилась системная кортикостероидная терапия, 7 принимали внутрь антималярийные препараты, 2 лечились цитостатическими препаратами, 2 получали ПУВА-терапию.

Что касается сопутствующих заболеваний: у 7 был астено-невротический синдром, у 4 гипертоническая болезнь, у 3 болезни ЛОР-органов, у 5- болезни пищеварительной системы, по одному пациенту страдали аутоиммунным тиреоидитом, красной волчанкой, миомой матки, сахарным диабетом (табл.2). Индекс ILP составлял $14,4 \pm 2,6$ баллов; индекс зуда BRS $4,0 [2,00; 5,00]$ баллов; ДИКЖ - $18,7 \pm 5,2$ баллов.

5.2. Иммунологическая характеристика I группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи

При иммунологическом обследовании пациентов I группы отмечалось статистически значимое увеличение количества эффекторных CD3+CD8+ (0,53 [0,37; 0,68] 10⁹/л;) клеток, по сравнению со здоровыми донорами (0,32±0,07 10⁹/л), (p<0,01) (табл. 23).

Таблица 23

Иммунологические показатели больных I группы до лечения

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	Обследуемые группы			
	Здоровые доноры (n=20)		Больные аКПЛ с распространенным поражением кожи (I группа) до лечения (n=23)	
	(%)	10 ⁹ /л	(%)	10 ⁹ /л
CD ₃	62,75±1,21	0,77 [0,67; 0,83]	65,23±9,83	1,24 [1,01; 1,58]*
CD ₄	37,19±1,22	0,45 [0,39; 0,50]	33,69±8,87	0,62 [0,54; 0,85]*
CD ₈	25,54±0,83	0,32 [0,27; 0,35]	28,10±9,33	0,53 [0,37; 0,68]*
CD ₂₀	7,20±0,57	0,09 [0,08; 0,10]	6,84±3,42	0,12 [0,08; 0,17]
HLA-DR	9,90 [9,70; 10,00]	0,12 [0,10; 0,14]	17,10 [10,70; 21,60]*	0,27 [0,20; 0,45]*
CD ₃₈	30,58±1,45	0,38 [0,32; 0,41]	50,00±10,89*	0,95 [0,74; 1,20]*
CD ₂₅	4,20 [4,05; 4,35]	0,05 [0,05; 0,05]	12,60 [7,20; 18,90]*	0,21 [0,12; 0,45]*
CD ₁₆	18,84±1,48	0,23 [0,19; 0,27]	28,00±6,12*	0,55 [0,44; 0,66]*
CD _{11b}	26,84±0,76	0,34 [0,28; 0,35]	47,79±13,04*	0,92 [0,70; 1,12]*
CD ₅₀	88,80 [88,05; 89,05]	1,09 [0,93; 1,17]	98,60 [95,00; 98,90]*	1,85 [1,54; 2,38]*
CD ₉₅	48,15 [47,75; 48,95]	0,59 [0,52; 0,64]	50,30 [44,20; 54,50]	0,98 [0,80; 1,14]*
CD ₄ /CD ₈ (ед)	1,46±0,07		0,85±0,35*	

* - p < 0,01 сравнение групп здоровых доноров и больных КПЛ с распространенным поражением кожи до лечения, критерий Стьюдента для независимых выборок или критерий Манна-Уитни (для распределения, отличного от нормального)

Отмеченная нами в этой группе больных статистически значимая корреляционная зависимость CD3+CD8+ с активационным антигеном CD38+ (r=0,54, p<0,05) свидетельствовала о высокой активности этих клеток. Высокая степень корреляции активированных CD3+CD8+ лимфоцитов с интегриновой молекулой адгезии CD11b+ (r=0,74, p<0,05) свидетельствовала о возможности трансэндотелиального перемещения CD3+CD8+ с последующим взаимодействием их с клетками-мишенями (кератиноцитами), на что указывала высокая корреляция этих клеток с молекулами межклеточной адгезии CD50+ (r=0,61, p<0,05). О высоком апоптотическом потенциале CD3+CD8+ лимфоцитов свидетельствовала их выраженная корреляция с молекулой CD95+ (r=0,54, p<0,05) (табл.24).

Корреляция молекулярной активности и адгезии на CD3+CD8+ лимфоцитах у больных I группы до лечения

Показатель	Абсолютное значение показателей ($10^9/\text{л}$) и коэффициент корреляции Спирмена (r) ($n=23$)
CD38	0,95 [0,74; 1,20], $r=0,54^*$
CD11b	0,92 [0,70; 1,12], $r=0,74^*$
CD50	1,85 [1,54; 2,38], $r=0,61^*$
CD95	0,98 [0,80; 1,14], $r=0,54^*$

* $p < 0,05$, статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена

Количество естественных киллерных (CD3-CD16+) клеток (0,55 [0,44; 0,66] $10^9/\text{л}$) было существенно выше нормы (0,23 [0,19; 0,27] $10^9/\text{л}$) ($p < 0,01$). На патологическую активность этих клеток указывало наличие на их поверхности активационных молекул CD38+, о чем свидетельствовала высокая степень корреляционной зависимости между CD38+ и CD3-CD16+ ($r=0,69$, $p < 0,05$) (табл. 25). Естественные киллерные клетки также имели возможность осуществлять трансэндотелиальную миграцию благодаря присутствию на них интегриновой молекулы адгезии CD11b+, на что указывал статистически значимый высокий коэффициент корреляции между CD11b+ и CD3-CD16+ ($r=0,51$, $p < 0,05$), с последующим взаимодействием с кератиноцитами через молекулы межклеточной адгезии CD50+ ($r=0,76$, $p < 0,05$) и их лигандом на кератиноцитах CD54+ (табл. 25). Киллинг кератиноцитов естественными киллерными клетками осуществлялся за счет молекул, относящихся к классу KIR (киллерный иммуноглобулиновый рецептор).

Таблица 25

Корреляция молекулярной активности и адгезии на CD3-CD16+ клетках у больных I группы

Показатель	Абсолютное значение показателей ($10^9/\text{л}$) и коэффициент корреляции Спирмена (r) ($n=23$)
CD38	0,95 [0,74; 1,20], $r=0,69^*$
CD11b	0,92 [0,70; 1,12], $r=0,51^*$
CD50	1,85 [1,54; 2,38], $r=0,76^*$

* $p < 0,05$, статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена,

Приведенные иммунные нарушения при распространенном АКПЛ кожи по целому ряду характеристик были сходны с таковыми при распространенном хро-

ническом тКПЛ кожи, в частности это касалось повышения уровня CD3-CD16+ клеток [21].

5.3. Клиническая характеристика II (контрольной) группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи

Во II (контрольную) группу были включены 20 больных, страдавших в 7 случаях гипертрофической, в 6 случаях фолликулярной, в 3 случаях усеченной, в 1 случае пигментной, в 1 случае атрофической, в 1 случае буллезной, в 1 случае эритематозной формами распространенного КПЛ. В 2 случаях аКПЛ кожи сочетался с сетчатыми поражениями в полости рта. Мужчин было 10, женщин также 10, возраст больных варьировал от 20 до 85 лет, составив в среднем $51,5 \pm 15,1$ лет, а длительность заболевания - от 3 месяцев до 15 лет (7,5 месяцев [6 месяцев; 1 год]). В 15 случаях продолжительность заболевания не превышала 1 года, в 1 случае составляла 2 года, в 4 случаях - процесс носил затяжное (от 5 до 15 лет), в 6 случаях рецидивирующее течение.

В 4 (20%) случаях пациенты страдали упорным к проводимой терапии, в 6 (30%) случаях рецидивирующим КПЛ кожи, среди них 2 (10%) имели типичные (сетчатые) проявления КПЛ полости рта. Ранее лечение по поводу КПЛ получали 9 (45%) пациентов, в том числе антималярийными препаратами (6), системными кортикостероидами (4), один получал плазмаферез. (**табл.1**). Из сопутствующих заболеваний у больных II (контрольной) группы в 4 случаях диагностировалось астено-невротический синдром, в 3 - сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе, в 2 - болезни пищеварительного тракта, в 2 - гипертоническую болезнь, в 2- ишемическую болезнь сердца, по одному пациенту страдали ЛОР-патологией, - варикозной болезнью вен нижних конечностей, витилиго, дыхательной недостаточностью, миомой матки, туберкулезом легких (**табл.2**). Индекс ILP составлял $12,6 \pm 2,3$ баллов; индекс зуда BRS $3,0 [3,00; 5,00]$ баллов; ДИКЖ $16,4 \pm 4,7$ баллов.

Таким образом I и II (контрольная) группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям, течению и тяжести кожного процесса, количеству и характеру сопутствующей патологии, а также проводимому ранее лечению.

5.4. Динамика клинических проявлений у пациентов I и II групп после лечения

Больные **I группы** получали ЭФХТ (4 процедуры, проводимые через день) в комплексе со стандартным лечением (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; аппликации кортикостероидной мази (элоком, акридерм, адвантан). Процедуру ЭФХТ все пациенты переносили удовлетворительно, без осложнений и побочных эффектов. В одном случае (пигментный КПЛ), в связи с возникновением нарушений зрения на 10 день приема делагила, препарат был отменен.

В каждом случае комплексное лечение с применением ЭФХТ оказалось эффективным: **в I группе** больных на 15 день проводимого лечения у всех пациентов отмечалось исчезновение зуда, полный регресс высыпаний имел место в 17 (73,9%) случаях (у 13 больных с исходом во вторичную гиперпигментацию, у 4- в очаги атрофии), в 6 (26,1%) случаях регресс высыпаний был частичным сопровождался их уплощением и прекращением появления новых элементов (**табл. 26**). Индекс ИЛР за этот период снизился с $14,4 \pm 2,6$ до $3,9 \pm 1,2$; индекс зуда BRS с $4,0[2,00;5,00]$ до $1,0[0,00;1,00]$; ДИКЖ с $18,7 \pm 5,2$ до $7,4 \pm 2,8$ баллов;

О выраженной клинической эффективности применения ЭФХТ свидетельствовали значимые изменения показателей тяжести и активности процесса ИЛР, индекса зуда BRS и ДИКЖ. В то время как во **II (контрольной) группе** эти изменения были незначительными (**табл. 27**).

При исследовании отдаленных результатов после лечения в сроки от 28 до 36 месяцев ($31,6 \pm 3,5$ месяцев) в **I группе** из 23 явившихся на контроль пациентов через год после лечения рецидив был в 1 (4,4%) случае -это был больной гипертрофическим КПЛ с сахарным диабетом. Через 2 года у 6 явившихся на контроль пациентов процесс не рецидивировал, через 3 года после лечения

рецидив отсутствовал у каждого из 17 явившихся на контроль пациентов (табл. 28).

В целом же, в сроки наблюдения до 3 лет рецидив отсутствовал у 16 (94,1%) из 17 пациентов I группы.

Во II (контрольной) группе все пациенты получали лечение с применением только стандартной терапии (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; аппликации кортикостероидной мази (элоком, акридерм, адвантан), которое в каждом случае переносилось удовлетворительно.

На 15-й день лечения исчезновение зуда отмечалось у 8 (40%) пациентов, полный регресс высыпаний имел место у 8 (40%), у 10 (50%) регресс высыпаний был частичным, у 2 (10%) - лечение было неэффективным (табл. 26). На 15-й день лечения индекс ILP уменьшился с $12,6 \pm 2,3$ до $7,0 \pm 3,4$; показатели индекса зуда BRS снизились с $3,0[3,00;5,00]$ до $1,5[0,00;3,00]$; ДИКЖ уменьшился с $16,4 \pm 4,7$ до $10,7 \pm 4,1$ баллов (табл. 27);

Таблица 26.

Клиническая эффективность лечения на 15-й день после начала лечения больных I и II (контрольной) групп.

Показатель	Группа I (n=23)	Группа II (контрольная) (n=20)
Прекращение зуда и регресс высыпаний на коже и слизистых оболочках	17 (73,9%)*	8 (40%)*
Частичный эффект [†]	6 (26,1%)*	10 (50%)*
Отсутствие эффекта	-	2 (10%)
Рецидив после лечения	1 (4,4%)*	10 (55,6%)*

* различия достоверны ($p < 0,01$).

[†] регресс высыпаний был частичным сопровождался их уплощением и прекращением появления новых элементов

Таблица 27.

Динамика индекса ILP у пациентов I и II (контрольной) групп

Индекс	Этап лечения	Группа I (n=23)	Группа II (контрольная) (n=20)
ILP	До	$14,4 \pm 2,6$	$12,6 \pm 2,3$
	После	$3,9 \pm 1,2^*$	$7,0 \pm 3,4^*$
BRS	До	$4,0[2,00;5,00]$	$3,0[3,00;5,00]$
	После	$1,0[0,00;1,00]^*$	$1,5[0,00;3,00]^*$
ДИКЖ	До	$18,7 \pm 5,2$	$16,4 \pm 4,7$
	После	$7,4 \pm 2,8^*$	$10,7 \pm 4,1^*$

*- различия между группами достоверны по критерию Манна Уитни, $p < 0,05$

При исследовании отдаленных результатов после лечения в сроки от 22 до 38 месяцев ($29,5 \pm 5,3$ месяцев) во **II (контрольной) группе** больных процесс на коже рецидивировал в 10 (55,6%) из 18 случаев на сроках от 1 месяца до 1,5 лет (6 месяцев [3 месяца; 9 месяцев]).

В течение 1 года процесс рецидивировал в 9 случаях, в том числе в 4 случаях у пациентов с фолликулярной, в 3 с гипертрофической формами КПЛ кожи, в одном случае с пигментной и еще в одной с усеченной формами КПЛ кожи.

Через 1,5 года процесс рецидивировал в одном случае у пациентки с буллезной формой КПЛ кожи (**табл.28**).

Таблица 28.

Отдаленные результаты лечения больных I и II (контрольной) групп

Группа пациентов	Отсутствие рецидива в течение 1 года	Отсутствие рецидива в течение 2 лет	Отсутствие рецидива в течение 3 лет
Количество пациентов I группы	22 из 23	22 из 22	16 из 17
Количество пациентов II (контрольной) группы*	8 из 18	7 из 18	8 из 18

*-в таблице представлены больные, у которых в 7 случаях патологический процесс рецидивировал более одного раза.

Таким образом, в течение 3 лет наблюдения рецидив КПЛ отсутствовал у 8 (44,4%) из 18 пациентов **II (контрольной) группы**.

Представленные данные свидетельствуют о существенно большей эффективности применения ЭФХТ в комплексной терапии распространенного аКПЛ кожи, по сравнению с группой контроля (группа стандартной терапии) как в отношении ближайших, так и отдаленных результатов.

5.5. Динамика иммунологических показателей у пациентов I группы после лечения

При повторном иммунологическом обследовании, проведенном через 7-10 дней после окончания комплексного лечения с применением ЭФХТ, у пациентов **I группы** отмечалась тенденция к снижению количества CD3+CD8+ ($0,43 [0,39; 0,53] 10^9/л$) (**табл. 29**), а также значительное уменьшение их активности, о чем свидетельствовало статистически значимое снижение корреляции CD3+CD8+ с

CD38 ($r=0,40$, $p>0,05$). И хотя способность CD3+CD8+ осуществлять трансэндотелиальную миграцию сохранилась, однако существенно снизилась их возможность взаимодействовать с кератиноцитами, о чем свидетельствует снижение коэффициента корреляции CD3+CD8+ с CD50+ ($r=0,28$, $p>0,05$). Кроме того, отсутствие корреляционной зависимости CD3+CD8+ с CD95+ ($r=0,28$, $p>0,05$) (табл. 30) указывало на уменьшение их проапоптотического потенциала в отношении кератиноцитов.

Таблица 29

Динамика иммунологических показателей у пациентов I группы до и после применения ЭФХТ

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	Обследуемые группы			
	Больные аКПЛ с распространенным поражением кожи до лечения (I группа) (n=23)		Больные аКПЛ с распространенным поражением кожи после лечения (I группа) (n=15)	
	(%)	10 ⁹ /л	(%)	10 ⁹ /л
Лимфоциты	40,2±12,2	2,01±0,61	36,8±11,9	2,17±0,70
CD ₃	65,23±9,83	1,24 [1,01; 1,58]	65,13±7,95	1,22 [1,10; 1,31]
CD ₄	33,69±8,87	0,62 [0,54; 0,85]	31,49±5,91	0,68 [0,51; 0,77]
CD ₈	28,10±9,33	0,53 [0,37; 0,68]	26,15±9,26	0,43 [0,39; 0,53]
CD ₂₀	6,84±3,42	0,12 [0,08; 0,17]	8,05±1,77	0,14 [0,12; 0,22]
HLA-DR	17,10 [10,70; 21,60]	0,27 [0,20; 0,45]	14,60 [10,30; 24,90]	0,31 [0,18; 0,52]
CD ₃₈	50,00±10,89	0,95 [0,74; 1,20]	48,27±9,31	0,89 [0,83; 1,29]
CD ₂₅	12,60 [7,20; 18,90]	0,21 [0,12; 0,45]	11,90 [3,20; 18,50]	0,30 [0,07; 0,35]
CD ₁₆	28,00±6,12	0,55 [0,44; 0,66]	25,17±12,42	0,46 [0,27; 0,85]
CD _{11b}	47,79±13,04	0,92 [0,70; 1,12]	43,01±9,93	0,80 [0,64; 1,05]
CD ₅₀	98,60 [95,00; 98,90]	1,85 [1,54; 2,38]	95,40 [90,50; 97,70]*	1,84 [1,63; 2,17]
CD ₉₅	50,30 [44,20; 54,50]	0,98 [0,80; 1,14]	45,80 [36,60; 54,10]	0,99 [0,73; 1,10]
CD ₄ / CD ₈ (ед)	0,85±0,35		0,87±0,26	

* - $p < 0,05$, сравнение показателей внутри I группы пациентов, критерий Стьюдента для зависимых выборок или критерий Вилкоксона (для распределения, отличного от нормального)

Таблица 30

Коэффициент корреляции Спирмена для молекулярной активности и адгезии на CD8+CD3+ лимфоцитах и CD3-CD16+ клетках у больных I группы до и после лечения

Показатель	CD8+CD3+		CD3-CD16	
	До лечения (n=23)	После лечения (n=15)	До лечения (n=23)	После лечения (n=15)
CD38	0,54*	0,40	0,69*	0,55*
CD11b	0,74*	0,56*	0,51*	0,53*
CD50	0,61*	0,28	0,76*	0,68*
CD95	0,54*	0,28	0,68*	0,46

* $p < 0,05$, статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена

После лечения также отмечалась тенденция к снижению количества естественных киллерных клеток ($0,46 [0,27; 0,85]10^9/\text{л}$) (**табл. 29**), снизилась их патологическая активность, на что указывает снижение коэффициента корреляции с молекулами CD38+ ($r=0,55, p<0,05$) (**табл. 30**), при этом сохранилась их способность к осуществлению нормальной трансэндотелиальной миграции и к взаимодействию с кератиноцитами, на что указывал сохраняющийся высокий коэффициент корреляции CD3-CD16+ с CD11b+ ($r=0,53, p<0,05$) и с CD50+ ($r=0,68, p<0,05$) (**табл. 30**). Известно, что молекула межклеточной адгезии (CD11b+) в норме также присутствует на естественных киллерных клетках (CD3-CD16+) и участвует в осуществлении механизма перехода этих клеток в межклеточное пространство для обеспечения защитных функций, свойственных системе адаптивного иммунитета. После лечения с применением ЭФХТ, несмотря на сохранение возможности трансэндотелиальной миграции, утрачивалась реактивность естественных киллерных клеток к соответствующим клеткам-мишеням, за счет снижения экспрессии на них активационной молекулы CD38+.

Таким образом, использование ЭФХТ в комплексном лечении распространенного аКПЛ кожи способствовало восстановлению толерантности к собственным антигенным структурам кожи при сохранении способности для трансэндотелиальной миграции естественных киллерных клеток.

Приводим **клинические примеры** эффективности комплексного лечения с применением ЭФХТ при аКПЛ кожи.

Больной И., 51 года, при поступлении в наше отделение предъявлял жалобы на сыпь в области туловища и конечностей, сопровождающуюся зудом.

Болен на протяжении 3 лет, когда впервые после нервного стресса отметил появление багровых пятен на коже левой голени. Лечился по этому поводу без эффекта у дерматолога по месту жительства аппликациями цинковой пасты. Через год такая же сыпь появилась на правой голени, был поставлен диагноз красного плоского лишая и назначено лечение: пресоцил, супрастин, наружно: синаflan, с незначительным эффектом. Через 1 месяц кожные высыпания распро-

странились на тыл кистей и сгибы лучезапястных суставов. В течении последнего года зуд стал более интенсивным, в связи с чем обратился в ГБУЗ МО МОККВД, после чего был госпитализирован в наше отделение.

При осмотре патологический процесс распространенный, поражает конечности преимущественно в области тыла кистей и сгибов лучезапястных суставов, где представлен полигональными розово-фиолетовыми папулами диаметром 2-5 мм с пупковидным вдавлением в центре. Некоторые папулы слились в линии (феномен Кебнера). На коже нижних конечностей- багрово-синюшные бляшки диаметром до 5 см с четкими границами, ноздреватой гиперкератотической поверхностью и мелким шелушением (**рис. 38**). На слизистой оболочке щек сероватые сетчатые высыпания диаметром до 10 мм, на дорзальной поверхности языка- белесоватая бляшка неправильной формы размером 2х0,5 см (**рис. 39**).



Рис 38. Больной И. 51 года. Бляшки с гиперкератотической шелушащейся поверхностью на передней поверхности правой голени



Рис. 39. Тот же больной. Белесоватые сетчатые высыпания на спинке языка.

Данные обследования: АТ к гепатитам В, С, ВИЧ, RW-отрицательные, в ревмопробах, в общем анализе мочи, в коагулограмме- в пределах возрастной нормы; в общем анализе крови: относительные лимфоциты 44%, остальные показатели без нарушений; в биохимическом анализе крови: общий холестерин 5,6 ммоль/л, креатинин 117 мкмоль/л.; ЭКГ: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 77-78 ударов в минуту. Горизонтальное направление электрической оси сердца;

Иммунологические показатели до лечения: Лимфоциты $2,60 \cdot 10^9/\text{л}$ (36,1%); CD3 1,96 (75,2%); CD4 $0,99 \cdot 10^9/\text{л}$ (38,4%); CD8 $0,56 \cdot 10^9/\text{л}$ (21,6%); CD20 $0,28 \cdot 10^9/\text{л}$ (10,7%); HLA-DR $0,45 \cdot 10^9/\text{л}$ (17,1%); CD38 $1,00 \cdot 10^9/\text{л}$ (38,5%); CD25 $0,46 \cdot 10^9/\text{л}$ (17,6%); CD16 $0,62 \cdot 10^9/\text{л}$ (23,9%); CD11b $0,85 \cdot 10^9/\text{л}$ (32,5%); CD50 $2,58 \cdot 10^9/\text{л}$ (99,4%); CD95 $1,38 \cdot 10^9/\text{л}$ (53%); CD4/ CD8 1,20 ЕД

При гистологическом исследовании очага поражения картина красного плоского лишая.

На основании данных клинико- гистологического обследований был выставлен диагноз: гипертрофический КПЛ кожи с типичными сетчатыми высыпаниями на слизистой оболочке рта.

Получал лечение: 4 сеанса ЭФХТ, проводимые через день; делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно на очаги на коже – мазь элоком. На 4 день после начала лечения существенно уменьшился зуд, прекратилось появление свежих высыпаний, началось уменьшение гиперемии и уплощение папулезных элементов и бляшек в области конечностей. На 10-й день исчез зуд и высыпания в полости рта. На 15 день пребывания в стационаре исчез зуд, на месте бывших высыпаний осталась небольшая инфильтрация и пигментация, высыпания на дорзальной поверхности языка полностью разрешились (рис. 40,41).



Рис. 40 Больной И. на 15 день после госпитализации: превращение гиперкератотических бляшек в очаги вторичной гиперпигментации



Рис. 41 Тот же пациент на 10 день после лечения: полное разрешение высыпаний в области спинки языка.

Индекс тяжести ИЛР после лечения снизился на 78,6%, с 14 до 3, что говорит о полном регрессе патологического процесса; индекс BRS снизился на 80% (с 5 до 1 балла). Значительное снижение уровня показателя качества жизни ДИКЖ на 86,4%, с 22 до 4 баллов указывало на минимальное влияние патологического процесса на жизнь пациента.

При иммунологическом обследовании через 8 дней после лечения: лимфоциты $2,00 \cdot 10^9/\text{л}$ (31,1%); CD3 1,27 (63,5%); CD4 $0,77 \cdot 10^9/\text{л}$ (38,3%); CD8 $0,39 \cdot 10^9/\text{л}$ (19,7%); CD20 $0,19 \cdot 10^9/\text{л}$ (9,7%); HLA-DR $0,40 \cdot 10^9/\text{л}$ (20,1%); CD38 $0,83 \cdot 10^9/\text{л}$ (41,6%); CD25 $0,34 \cdot 10^9/\text{л}$ (17,1%); CD16 $0,53 \cdot 10^9/\text{л}$ (26,4%); CD11b $0,54 \cdot 10^9/\text{л}$ (26,9%); CD50 $1,89 \cdot 10^9/\text{л}$ (94,7%); CD95 $1,10 \cdot 10^9/\text{л}$ (55,1%); CD4/ CD8 1,30 ЕД. Через 36 месяцев процесс не рецидивировал.

Больная П., 55 лет при поступлении предъявляла жалобы на пигментированные зудящие высыпания в области крупных складок и верхних конечностей. Больна около 6 месяцев, когда, после психоэмоционального стресса впервые появились зудящие высыпания в области запястий. В течение месяца сыпь распро-

страшилась на сгибы верхних конечностей и живот. По этому поводу дерматологом была назначена болтушка Циндол, после чего зуд уменьшился и прекратили появляться новые элементы. В марте после приема алкоголя сыпь распространилась на кожу спины, крупных складок, боковых поверхностей туловища. В связи с этим была госпитализирована в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф.Владимирского. Страдает миомой матки малых размеров.

При поступлении кожный процесс распространенный, носит симметричный характер. На коже туловища и внутренних поверхностей предплечий высыпания плоские полигональные пигментированные папулы диаметром 2-3 мм с центральным пупковидным вдавлением и пигментные пятна такого же размера. В крупных складках такие же папулы и темно-коричневые пигментные пятна величиной 1,5 см неправильной формы (рис. 42).



Рис. 42 Больная П.55 лет, множественные полигональные пигментированные папулы и пятна неправильной формы в крупной складке под животом

В общем анализе крови и мочи, в коагулограмме без нарушений; в биохимическом анализе крови: общий холестерин 6,6 ммоль/л, g-ГТ 93 Е/л.; ЭКГ: синусовая брадикардия с ЧСС 51-58 уд/мин, нормальное направление электрической оси сердца; консультация психоневролога: астено-невротический синдром; соматоформная дисфункция нервной системы.

Иммунологические показатели до лечения: Лимфоциты $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$ (30,6%); CD3 1,2 (75%); CD4 $0,62 \cdot 10^9/\text{л}$ (38,8%); CD8 $0,74 \cdot 10^9/\text{л}$ (46,2%); CD20 $0,09 \cdot 10^9/\text{л}$

(5,7%); HLA-DR $0,38 \cdot 10^9/\text{л}$ (24%); CD38 $0,67 \cdot 10^9/\text{л}$ (42%); CD25 $0,15 \cdot 10^9/\text{л}$ (9,3%); CD16 $0,31 \cdot 10^9/\text{л}$ (19,6%); CD11b $0,84 \cdot 10^9/\text{л}$ (53%); CD50 $1,57 \cdot 10^9/\text{л}$ (98%); CD95 $0,80 \cdot 10^9/\text{л}$ (50,1%); CD4/ CD8 0,7 ЕД

При гистологическом исследовании картина красного плоского лишая.

На основании клинико-гистологического исследования был поставлен диагноз: пигментная форма распространенного КПЛ.

Получила лечение: 4 сеанса ЭФХТ, проводимые через день; делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно на кожу мазь адвантан. На 3 день после начала лечения исчез зуд, началось уплощение узелковых высыпаний. На 15 день большая все папулезные высыпания уплостились, пятна посветтели (**рис. 43**).



Рис. 43 Та же пациентка. Регресс высыпаний в складке под животом

Индекс тяжести ИЛР снизился на 64,3%, с 14 до 5. Снижение зуда произошло на 80% (с 5 до 1 балла). Показатель качества жизни ДИКЖ снизился на 73,7% (с 19 до 5 баллов). Через 28 месяцев процесс не рецидивировал.

Иммунологические показатели через 10 дней после лечения: Лимфоциты $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$ (24%); CD3 1,09 (68%); CD4 $0,37 \cdot 10^9/\text{л}$ (23,1%); CD8 $0,39 \cdot 10^9/\text{л}$ (24,4%); CD20 $0,13 \cdot 10^9/\text{л}$ (8,3%); HLA-DR $0,16 \cdot 10^9/\text{л}$ (10,3%); CD38 $0,61 \cdot 10^9/\text{л}$ (38,4%); CD25 $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ (3,2%); CD16 $0,17 \cdot 10^9/\text{л}$ (10,7%); CD11b $0,64 \cdot 10^9/\text{л}$ (39,9%); CD50 $1,57 \cdot 10^9/\text{л}$ (98,1%); CD95 $0,59 \cdot 10^9/\text{л}$ (36,6%); CD4/ CD8 0,7 ЕД

Таким образом, ЭФХТ является эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения АКПЛ кожи, в том числе в сочетании с типичными поражениями СОПР.

ГЛАВА VI

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ АТИПИЧНЫМ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ КОЖИ С АТИПИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

6.1 Клиническая характеристика III группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта

В III группу входили 18 пациентов с аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ СОПР. Пациенты этой группы страдали в основном упорным к проводимой терапии (в 13 случаях, 72,2%), в 9 случаях (50%) рецидивирующим КПЛ кожи и СОПР, у 10 больных (55,6%) также поражались слизистые оболочки половых органов.

Ранее лечение по поводу аКПЛ получали 13 (72,2%) пациентов, в том числе системными кортикостероидами (7), антималярийными препаратами (9), цитостатическими препаратами (3), ПУВА-терапией (3) (табл.3). Больные этой группы имели большую частоту сопутствующей соматической патологии, в сравнении с I и II группами. У пациентов диагностировались: астено-невротический синдром (10), гипертоническая болезнь (6), аутоиммунный тиреоидит (5), гинекологическая патология (6), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (4), болезни ЛОР- органов (3), сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе (3), висцеральная онкологическая патология (2), хронический пиелонефрит (2), бронхиальная астма (2), подагра (1), кольцевидная гранулема (1), узловатая эритема (1). Данные о сопутствующей патологии у этих пациентов представлены в табл.4. В среднем, на одного больного приходилось по 2,6 сопутствующих заболеваний.

В III группе больных индекс ILP до лечения составил $16,6 \pm 2,3$ баллов; индекс зуда BRS $4,00 [3,00; 6,00]$ баллов; ДИКЖ $20,1 \pm 4,5$ баллов; индекс болезненности поражений слизистых по шкале ВАШ $3,50 [2,00; 7,00]$ баллов.

Подробные данные о больных III группы представлены в табл. 31.

Клиническая характеристика III группы больных

Пациент №	Пол	Возраст	Клиническая форма процесса на коже	Форма поражения слизистой полости рта	Поражение слизистой половых органов	Длительность болезни	Рецидивирующее течение	Системная терапия в анамнезе	Рецидив после проведенного лечения в сроки от 22 до 36 месяцев
1	М	65	гипертрофическая	гиперкератотическая	-	27 лет	+	ПУВА-терапия дипроспан циклофосфан	-
2	Ж	46	гипертрофическая	гиперкератотическая	-	2 года	+	дипроспан	-
3	М	36	гипертрофическая	гиперкератотическая	-	6 мес	-		-
4	М	37	гипертрофическая	гиперкератотическая	-	6 мес	-	дипроспан	-
5	М	48	гипертрофическая	экссудативно-гиперемическая	эрозивно-язвенная	17 лет	+	пресоцил	-
6	Ж	64	гипертрофическая	экссудативно-гиперемическая		30 лет	+	ПУВА-терапия дексаметазон пресоцил сульфасалозин	-
7	М	40	гипертрофическая	гиперкератотическая	-	7 мес			-
8	М	23	пигментная	гиперкератотическая		1 год	-	делагил	-
9	М	32	пигментная	эрозивно-язвенная	сетчатая	6 мес	+	дипроспан	через 1 год; полость рта
10	Ж	34	пигментная	гиперкератотическая	сетчатая	1 год	-	делагил	-
11	Ж	51	пигментная	экссудативно-гиперемическая		1 год	-	плаквенил	-
12	М	55	пигментная	эрозивно-язвенная	сетчатая	7 мес	-	-	через 9 мес; полость рта
13	М	61	пигментная	экссудативно-гиперемическая	эрозивно-язвенная	1 год			через 2 года; полость рта
14*	Ж	56	атрофическая	эрозивно-язвенная	эрозивно-язвенная	3 года	+	плаквенил	через 8 мес; полость рта
15	Ж	45	атрофическая	экссудативно-гиперемическая	сетчатая	7 лет	+	ПУВА-терапия делагил	через 2,5 года; полость рта
16	Ж	45	атрофическая	эрозивно-язвенная	сетчатая	16 лет	+	плаквенил преднизолон	через 10 мес; полость рта
17	Ж	34	атрофическая	гиперкератотическая	сетчатая	1 год	-	-	-
18	Ж	66	фолликулярная	эрозивно-язвенная	сетчатая	7 лет	+	делагил преднизолон циклоспорин	через 2 года; полость рта и кожа

* Вульвовагинально-гингивальный синдром

6.2. Иммунологическая характеристика III группы пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта

При иммунологическом обследовании у больных III группы отмечалось статистически значимое увеличение количества CD3+CD8+ ($0,54 \pm 0,19 \cdot 10^9/\text{л}$;) клеток по сравнению с показателями у здоровых доноров ($0,32 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$) (табл.32).

Таблица 32

Иммунологические показатели больных III группы

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	Обследуемые группы			
	Здоровые доноры (n=20)		Больные аКПЛ в сочетании с аКПЛ СОПР (III группа) до лечения (n=18)	
	(%)	$10^9/\text{л}$	(%)	$10^9/\text{л}$
CD ₃	62,50 [62,00; 63,60]	0,77 [0,67; 0,83]	74,45 [61,70; 77,60]	1,30 [1,11; 1,69]*
CD ₄	37,19±1,22	0,45 [0,39; 0,50]	36,49±9,04	0,64 [0,53; 0,89]*
CD ₈	25,54±0,83	0,32 [0,27; 0,35]	28,34±8,17	0,54 [0,45; 0,59]*
CD ₂₀	7,25 [6,95; 7,45]	0,09 [0,08; 0,10]	5,15 [3,60; 6,50]*	0,10 [0,07; 0,13]
HLA-DR	9,90 [9,70; 10,00]	0,12 [0,10; 0,14]	11,50 [7,60; 14,50]	0,22 [0,15; 0,29]*
CD ₃₈	30,58±1,45	0,38 [0,32; 0,41]	52,42±11,05*	0,97 [0,77; 1,17]*
CD ₂₅	4,20 [4,05; 4,35]	0,05 [0,05; 0,05]	4,95 [3,40; 13,30]	0,09 [0,07; 0,23]*
CD ₁₆	18,84±1,48	0,23 [0,19; 0,27]	12,88±4,97*	0,20 [0,14; 0,32]
CD _{11b}	26,84±0,76	0,34 [0,28; 0,35]	30,04±8,54	0,53 [0,42; 0,66]*
CD ₅₀	88,80 [88,05; 89,05]	1,09 [0,93; 1,17]	96,35 [94,40; 97,80]*	1,79 [1,49; 2,06]*
CD ₉₅	48,15 [47,75; 48,95]	0,59 [0,52; 0,64]	53,85 [43,90; 62,20]	1,04 [0,87; 1,22]*
CD ₄ /CD ₈ (ед)	1,45 [1,40; 1,50]		0,93 [0,78; 1,10]*	

* - $p < 0,01$, сравнение групп здоровых доноров и больных КПЛ с распространенным поражением кожи до лечения, критерий Стьюдента для независимых выборок или критерий Манна-Уитни (для распределения, отличного от нормального)

Цитотоксические лимфоциты CD3+CD8+ в III группе также, как и в I характеризовались высокой активностью, о чем свидетельствовала высокая степень их корреляции с молекулой CD38+ ($r=0,51$, $p<0,05$) и возможностью к трансэндотелиальному перемещению, на что указывала корреляционная зависимость с CD11b+ ($r=0,68$, $p<0,05$) (табл. 33). Корреляционная зависимость этих цитотоксических клеток с молекулой межклеточной адгезии CD50+ ($r=0,68$, $p<0,05$) свидетельствовала о возможности этих клеток осуществлять взаимодействие со своим лигандом CD54+ на кератиноцитах, индуцируя в них процессы апоптоза.

Корреляция молекулярной активности и адгезии на CD3+CD8+ лимфоцитах у больных I и III группы до лечения

Показатель	Абсолютное значение показателей ($10^9/л$) и коэффициент корреляции Спирмена (r)	
	I группа (n=23)	III группа (n=18)
CD38	0,95 [0,74; 1,20], r=0,54*	0,97 [0,77; 1,17], r=0,51*
CD11b	0,92 [0,70; 1,12], r=0,74*	0,53 [0,42; 0,66], r=0,68*⁺
CD50	1,85 [1,54; 2,38], r=0,61*	1,79 [1,49; 2,06], r=0,68*
CD95	0,98 [0,80; 1,14], r=0,54*	1,04 [0,87; 1,22], r=0,57*

* p < 0,05, статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена

⁺ p < 0,05, сравнение коэффициентов корреляции в двух группах (модуль «Difference tests» в программе Statistica 12)

Количество естественных киллеров CD3-CD16+ в этой группе составляло $0,25 \pm 0,14 \cdot 10^9/л$, что не отличалось от показателей здоровых доноров ($0,24 \pm 0,06 \cdot 10^9/л$) (табл. 33). Естественные киллерные клетки у этих пациентов не имели повышенной патологической активности и повышенного уровня межклеточного взаимодействия, как в I группе, которое осуществлялось через молекулы CD50+ (табл. 34). Тем не менее, возможности для трансэндотелиальной миграции этих клеток сохранялись, о чем свидетельствовал статистически значимый коэффициент корреляции CD3-CD16+ и CD11b+ ($r=0,49$, $p < 0,05$) (табл.34).

Корреляция молекулярной активности и адгезии на CD3-CD16+ клетках у больных I и III группы до лечения

Показатель	Абсолютное значение показателей ($10^9/л$) и коэффициент корреляции Спирмена (r)	
	I группа (n=23)	III группа (n=18)
CD38	0,95 [0,74; 1,20], r=0,69*	0,97 [0,77; 1,17], r=0,28
CD11b	0,92 [0,70; 1,12], r=0,51*	0,53 [0,42; 0,66], r=0,49*⁺
CD50	1,85 [1,54; 2,38], r=0,76*	1,79 [1,49; 2,06], r=0,47

* p < 0,05, статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена

⁺ p < 0,05, сравнение коэффициентов корреляции в двух группах (модуль «Difference tests» в программе Statistica 12)

Более существенная выраженность иммунных нарушений в этой группе, по сравнению с больными распространенным АКПЛ кожи, по-видимому, была связана с процессом истощения и блокирования активационных механизмов, необходимых для купирования воспалительного процесса в условиях более длительного,

нередко рецидивирующего течения аКПЛ и большей частоты тяжелых сопутствующих заболеваний у этой группы пациентов.

6.3. Клиническая характеристика IV (контрольной) группы

В IV (контрольную) группу входили 17 пациентов с аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ СОПР. Пациенты страдали в основном упорным к проводимой терапии (в 11 случаях, 64,7%), в 6 случаях (35,3%) рецидивирующим аКПЛ кожи и СОПР, у 3 больных (17,7%) также поражались слизистые оболочки половых органов. Ранее лечение по поводу аКПЛ получали 11 (64,7%) пациентов, в том числе антималярийными препаратами (7), системными кортикостероидами (5), цитостатическими препаратами (1), ПУВА- терапией (1) (**табл.3**).

Больные этой группы также как и больные III группы имели большую частоту сопутствующей соматической патологии, включая астено-невротический синдром (8), гипертоническую болезнь (5), болезни системы пищеварения (5), болезни щитовидной железы (4), болезни ЛОР- органов (3), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (3), варикозную болезнь вен нижних конечностей (2), хронический пиелонефрит (2), аденому предстательной железы (1), аденомиоз (1), висцеральную онкологическую патологию (1). Данные о сопутствующей патологии у этих пациентов представлены в **табл.4**. В среднем, на одного больного приходилось по 2,1 сопутствующих заболеваний.

В IV (контрольной) группе индекс ILP до лечения составлял $16,2 \pm 3,6$ баллов; индекс зуда BRS $3,00 [1,00; 5,00]$ баллов; ДИКЖ $17,6 \pm 4,2$ баллов, индекс болезненности поражений слизистых по шкале ВАШ $3,00 [0,00; 5,00]$ баллов. Более подробные данные о пациентах этой группы представлены в **табл. 35**.

Таким образом III и IV (контрольная) группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям и течению, и тяжести кожного процесса, а также по характеру сопутствующей патологии и ранее получаемому лечению.

Клиническая характеристика IV (контрольной) группы

Пациент, №	Пол	Возраст	Клиническая форма	Поражение слизистой полости рта	Поражение слизистой половых органов	Длительность болезни	Рецидивирующее течение	Системная терапия в анамнезе	Рециды после проведенного лечения в сроки от 20 до 36 месяцев
1	Ж	58	гипертрофическая	гиперкератотическая	-	2 года	+	дипроспан	через 6 месяцев; полость рта и кожа
2	Ж	54	гипертрофическая	гиперкератотическая	-	3 года	+	ПУВА-терапия делагил	нет эффекта
3	Ж	50	гипертрофическая	гиперкератотическая	-	7 мес	-		через 7 мес; полость рта и кожа
4	М	64	гипертрофическая	гиперкератотическая		15 лет	+	плаквенил преднизолон	через 4 месяца; полость рта и кожа
5	М	36	гипертрофическая	эрозивно-язвенная		2 года	-	дексаметозон	нет эффекта
6	Ж	59	гипертрофическая	эрозивно-язвенная	-	4 года	-	пресоцил	через 4 месяца; полость рта и кожа
7	М	54	пигментная	гиперкератотическая	-	10 мес	-	делагил	нет эффекта
8	Ж	42	пигментная	гиперкератотическая		1 год	+	плаквенил	нет эффекта
9	М	61	пигментная	гиперкератотическая	-	6 мес	-	плаквенил	через 3 месяца; полость рта и кожа
10	М	39	пигментная	гиперкератотическая	-	4 мес	-		нет эффекта
11	Ж	52	пигментная	гиперкератотическая	-	6 мес	-		нет эффекта
12	Ж	52	пигментная	экссудативно-гиперемическая	-	4 мес	-		через 1 год; полость рта и кожа
13*	Ж	67	атрофическая	эрозивно-язвенная	-	9 мес	-	-	через 4 месяца; полость рта и кожа
14	М	24	атрофическая	эрозивно-язвенная	эрозивно-язвенная	6 мес	-	дипроспан	нет эффекта
15	Ж	36	атрофическая	экссудативно-гиперемическая	-	1 год	-		через 9 мес; полость рта
16.**	Ж	37	фолликулярная	эрозивно-язвенная	эрозивно-язвенная	6 лет	+	делагил циклоспорин	нет эффекта
17	М	59	фолликулярная	эрозивно-язвенная	сетчатая	3 года	+	дексаметозон	через 5 мес; полость рта

*Синдром Гриншпана-Потекаева

**ВГС

6.4. Динамика клинических проявлений у пациентов III и IV (контрольной) групп после лечения

Пациенты III группы наряду со стандартным лечением получали 4 сеанса ЭФХТ и однократную внутримышечную инъекцию метотрексата в дозе 10,0 мг.

Комбинированное лечение всеми больными переносилось удовлетворительно, без побочных эффектов и осложнений.

У каждого пациента после лечения отмечалось исчезновение зуда, в 15 (83,3%) случаях наступил полный регресс высыпаний (у 10 больных с исходом во вторичную гиперпигментацию, у 4- в очаги атрофии, у одного пациента развилась псевдопелада Брока), в 3 (16,7%)- частичный регресс элементов в виде уменьшения интенсивности зуда, и уплощения высыпаний с выраженной тенденцией к заживлению язв и эпителизации эрозивных очагов в полости рта. (табл. 36).

На 15 день лечения в III группе больных индекс ILP снизился с $16,6 \pm 2,3$ до $4,6 \pm 1,6$; индекс зуда BRS с $4,00[3,00;6,00]$ до $0,00[0,00;0,00]$; ДИКЖ с $20,1 \pm 4,5$ до $7,7 \pm 3,1$; индекс болезненности поражений на слизистых ВАШ с $3,50[2,00;7,00]$ до $0,00[0,00;2,00]$ баллов .

О выраженной клинической эффективности применения ЭФХТ свидетельствовали значимые изменения показателей тяжести и активности процесса ILP, индекса зуда BRS и ДИКЖ. В то время как в IV контрольной группе эти изменения были незначительными (табл. 37).

При исследовании отдаленных результатов после лечения в сроки от 24 до 36 месяцев ($30,5 \pm 7,6$ месяца) в III группе процесс рецидивировал в 7 из 18 случаев (38,9% рецидивов), в сроки от 8 месяцев до 2,5 лет (1 год [9 месяцев; 2 года]).

В течение 1 года патологический процесс рецидивировал в 4 (22,2%) случаях (в каждом случае эрозивно-язвенного КПЛ СОПР), в течение 2 лет он был отмечен еще в 2 случаях (в одном случае был экссудативно-гиперемический КПЛ полости рта, а в другом одновременно рецидивировал фолликулярный КПЛ кожи и эрозивно-язвенный СОПР), в течение 3 лет рецидив произошел в одном случае, рецидивировал экссудативно-гиперемический КПЛ СОПР, при отсутствии рецидива на коже. Трем больным с рецидивом эрозивно-язвенного КПЛ СОПР был проведен повторный курс ЭФХТ в сочетании с одной (10,0 мг) инъекцией метотрексата, после чего у них наступило выраженное клиническое улучшение с рецидивом, произошедшем в одном случае через 2 года. Таким образом в III группе пациентов в сроки наблюдения до 3 лет рецидив отсутствовал в 11 (61,1%) из 18 случаев.

В IV (контрольной) группе все пациенты получали только вышеуказанное стандартное лечение, что в 6 (35,3%) случаев привело к исчезновению зуда, и в 1 (5,9%) случае к полному регрессу высыпаний (гипертрофическая форма КПЛ кожи и гиперкератотические поражения СОПР), в 8 (47,1%) случаях регресс высыпаний был частичным с уплощением высыпаний, уменьшением зуда. В 8 (47,1%) случаях лечение было неэффективным. На 15 день лечения в контрольной группе больных индекс ILP снизился с $16,2 \pm 3,6$ до $12,7 \pm 4,8$; индекс зуда BRS с $3,0[1,00;5,00]$ до $1,00[0,00;4,00]$; ДИКЖ с $17,6 \pm 4,2$ до $13,5 \pm 5,5$ баллов; индекс болезненности поражений на слизистых ВАШ с $3,00[0,00;5,00]$ до $2,00[0,00;5,00]$ баллов (**табл.37**);

Таблица 36

Клиническая эффективность на 15-й день лечения у пациентов III и IV (контрольной) групп

Показатель	Группа III (n=18)	Группа IV (контрольная) (n=17)
Прекращение зуда и регресс высыпаний на коже и слизистых оболочках	15(83,3%)*	1 (5,9%) *
Частичный эффект [†]	3(16,7%)*	8 (47,1%)*
Отсутствие эффекта	-	8 (47,1%)*
Рецидив после лечения	7 (38,9%)*	9 (100%)*

* различия достоверны ($p < 0,01$)

[†] регресс высыпаний был частичным сопровождался их уплощением и прекращением появления новых элементов

Таблица 37

Динамика индекса ILP у пациентов III и IV (контрольной) групп

Индекс	Этап лечения	Группа III (n=18)	Группа IV (контрольная) (n=17)
ILP	До	$16,6 \pm 2,3$	$16,2 \pm 3,6$
	После	$4,6 \pm 1,6^*$	$12,7 \pm 4,8^*$
BRS	До	$4,0[3,00;6,00]$	$3,0[1,00;5,00]$
	После	$0,0[0,00;0,00]^{**}$	$1,00[0,00;4,00]^{**}$
ДИКЖ	До	$20,1 \pm 4,5$	$17,6 \pm 4,2$
	После	$7,7 \pm 3,1^{**}$	$13,5 \pm 5,5^{**}$
ВАШ	До	$3,50[2,00;7,00]$	$3,00[0,00;5,00]$
	После	$0,00[0,00;2,00]^*$	$2,00[0,00;5,00]^{**}$

*- различия между группами достоверны по t- критерию Стьюдента, $p < 0,05$

**.- различия между группами достоверны по критерию Манна Уитни, $p < 0,05$

При исследовании отдаленных результатов после лечения в сроки от 20 до 36 месяцев ($25,71 \pm 6,43$ месяцев) в **IV (контрольной) группе** патологический

процесс на коже рецидивировал в каждом из 9 (100%) случаев в сроки наблюдения от 3 месяцев до 1 года (5 месяцев [4 месяца; 7 месяцев]). При этом в 2 случаях рецидивировал только процесс на СОПР (эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формы), в остальных случаях - одновременно на коже, слизистых и в 2 случаях при рецидиве заболевания произошло также поражение слизистой оболочки половых органов (в обоих случаях - сетчатые высыпания) (табл. 38).

Таблица 38

Отдаленные результаты лечения больных III и IV (контрольной) групп

Группа пациентов	Отсутствие рецидива в течение 1 года	Отсутствие рецидива в течение 2 лет	Отсутствие рецидива в течение 3 лет
Количество пациентов III группы	14 из 18	12 из 18	11 из 18
Количество пациентов IV (контрольной) группы	0 из 9*	-	-

*У остальных 8 больных процесс персистировал несмотря на лечение.

Таким образом, в **III группе** пациентов, получавших лечение с применением ЭФХТ и метотрексата, в сравнении с **IV (контрольной) группой** отмечалась значимо более высокая эффективность терапии, большая продолжительность ремиссии и меньшее число и тяжесть рецидивов.

6.5. Динамика иммунологических показателей у пациентов III группы после лечения

При повторном иммунологическом обследовании, проведенном через 7-10 дней после лечения в **III группе** пациентов количество сывороточных CD3+CD8+ практически не изменилось ($0,58 [0,47; 0,67]10^9/л$) (табл. 39), однако значительно уменьшился их активационный потенциал, о чем свидетельствовало снижение их корреляционного взаимодействия с CD38+ ($r=0,47, p>0,05$) (табл.40).

Уровень естественных киллерных клеток после лечения также существенно не менялся ($0,25 [0,19; 0,33]10^9/л$) (табл.39), хотя способность их к трансэндотелиальной миграции снизилась, на что указывало отсутствие коэффициента корреляции CD3-CD16+ с CD11b+ ($r=0,55, p>0,05$) (табл.40).

Динамика иммунологических показателей у пациентов III группы

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	Обследуемые группы			
	Пациенты III группы до лечения (n=18)		Пациенты III группа после лечения (n=13)	
	(%)	10 ⁹ /л	(%)	10 ⁹ /л
CD ₃	74,45 [61,70; 77,60]	1,30 [1,11; 1,69]	74,90 [68,60; 78,30]	1,42 [1,16; 1,64]
CD ₄	36,49±9,04	0,64 [0,53; 0,89]	38,77±5,55	0,75 [0,57; 0,82]
CD ₈	28,34±8,17	0,54 [0,45; 0,59]	30,37±7,94	0,58 [0,47; 0,67]
CD ₂₀	5,15 [3,60; 6,50]	0,10 [0,07; 0,13]	5,80 [4,60; 9,50]	0,11 [0,09; 0,18]
HLA-DR	11,50 [7,60; 14,50]	0,22 [0,15; 0,29]	14,60 [12,20; 18,30]	0,24 [0,21; 0,39]
CD ₃₈	52,42±11,05	0,97 [0,77; 1,17]	47,47±13,52	0,91 [0,68; 1,05]
CD ₂₅	4,95 [3,40; 13,30]	0,09 [0,07; 0,23]	5,60 [4,20; 11,20]	0,10 [0,07; 0,24]
CD ₁₆	12,88±4,97	0,20 [0,14; 0,32]	14,95±7,72	0,25 [0,19; 0,33]
CD _{11b}	30,04±8,54	0,53 [0,42; 0,66]	37,25±10,78*	0,73 [0,55; 0,88]
CD ₅₀	96,35 [94,40; 97,80]	1,79 [1,49; 2,06]	97,90 [95,00; 98,70]	1,82 [1,60; 1,92]
CD ₉₅	53,85 [43,90; 62,20]	1,04 [0,87; 1,22]	53,70 [46,70; 58,90]	1,05 [0,79; 1,12]
CD ₄ /CD ₈ (ед)	0,93 [0,78; 1,10]		1,00 [0,89; 1,20]	

* - p < 0,05, сравнение показателей внутри III группы пациентов, критерий Стьюдента для зависимых выборок или критерий Вилкоксона (для распределения, отличного от нормального)

Таблица 40

Динамика коэффициента корреляции Спирмена для молекулярной активности и адгезии на CD8CD3 лимфоцитах и CD3-CD16+ клетках у пациентов III группы до и после лечения

Показатель	CD8+CD3+		CD3-CD16+	
	До лечения (n=18)	После лечения (n=13)	До лечения (n=18)	После лечения (n=13)
CD38	0,51*	0,47	0,28	0,26
CD11b	0,68*	0,36	0,49*	0,55
CD50	0,68*	0,59*	0,47	0,25
CD95	0,57*	0,67*	0,42	0,32

* p < 0,05, статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена

Отсутствие столь выраженной нормализации иммунного статуса после применения ЭФХТ и метотрексата в III группе пациентов как это имело место после лечения больных I группы могло быть обусловлено большим количеством сопутствующих заболеваний и применением наряду с ЭФХТ цитостатика метотрексата, однако также было патогенетически обосновано и приводило к снижению активности CD3+CD8+ клеток.

Приводим **клинические примеры** высокой эффективности комплексного лечения с применением ЭФХТ и метотрексата при АКПЛ кожи в сочетании с АКПЛ СОПР.

Больная К., 46 лет при поступлении предъявляла жалобы на высыпания на нижних и верхних конечностях, сопровождающиеся зудом и боль в полости рта при приеме пищи.

Больна около 2 лет, когда впервые отметила появление единичных красноватых высыпаний в области левой голени. Вскоре они распространились на кожу правого голеностопного сустава. Дерматологом по месту жительства был поставлен диагноз: КПЛ и в кожном стационаре г. Пушкино получала тиосульфат натрия, димедрол, дипроспан однократно, аевит, витамины группы В, цефтриаксон, кортикостероидные мази. Выписана с улучшением, но через 2 месяца стали появляться свежие высыпания на верхних конечностях, к врачу не обращалась, самостоятельно применяла местные кортикостероиды с временным эффектом. После обострения кожного процесса через 6 месяцев обратилась к дерматологу в частную клинику, которым была сделана инъекция дипроспана после чего высыпания частично разрешились, но через 3 недели начали появляться новые элементы, пациентка на протяжении года самостоятельно применяла дипроспан по 1 инъекции 2 раза в месяц, с незначительным эффектом в виде прекращения появления новых высыпаний. Однако на протяжении последних 3 месяцев, не смотря на инъекции дипроспана, процесс распространился по всему кожному покрову, также появилась боль во рту при приеме пищи. В связи с этим была госпитализирована в наше отделение.

Из сопутствующих заболеваний: хронический полипозный гайморит

При поступлении кожный процесс распространенный, симметричный, локализован на коже верхних и нижних конечностей, слизистой полости рта. Высыпания представлены полигональными папулами синюшного цвета диаметром от 0,5 до 2 см с блестящей поверхностью и пупковидным вдавлением в центре. В области спины, голеней и голеностопов сливные элементы, возвышающиеся над здоровой кожей с бородавчатой поверхностью и сеткой Уэкхема на поверхности (рис. 44).

На слизистой оболочке десен и щек множественные возвышающиеся гиперкератотические высыпания (**рис.45**). Ногтевые пластинки первых пальцев желтые, утолщены. Страдает аутоиммунным тиреоидитом, хроническим тонзиллитом.



Рис. 44 Больная К.46 лет. Множественные гипертрофические папулы и бляшки на голени.



Рис. 45 Та же больная. Гиперкератотические папулы правой щеки.

Данные обследования: АТ к гепатитам В,С, ВИЧ, RW- отрицательные, в общем анализе мочи, коагулограмме- без патологии; в общем анализе крови: эозинофилы 6%, остальные показатели в пределах нормы; биохимический анализ крови: билирубин прямой 6.8 мкмоль/л, билирубин общий 27,6 мкмоль/л, общий холестерин 7,1 ммоль/л, альбумин 47 г/л, глюкоза 6,1 ммоль/л, АлАТ 45 ед/л, АсАТ

65 ед/л, гамма-ГТ 554 Е/л; ревмопробы: С-реактивный белок 12, остальные показатели в пределах нормы; ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 71-75 уд. в мин. Горизонтальное направление электрической оси сердца, на вдохе становится нормальным. Умеренные изменения миокарда левого желудочка; УЗИ органов брюшной полости: Диффузные изменения печени и поджелудочной железы; консультация терапевта: бронхиальная астма, легкое персистирующее течение.

Иммунологические показатели до лечения: Лимфоциты $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (34,5%); CD3 0,79 (56,7%); CD4 $0,55 \cdot 10^9/\text{л}$ (39,4%); CD8 $0,26 \cdot 10^9/\text{л}$ (19,2%); CD20 $0,14 \cdot 10^9/\text{л}$ (9,8%); HLA-DR $0,18 \cdot 10^9/\text{л}$ (12,5%); CD38 $0,43 \cdot 10^9/\text{л}$ (30,6%); CD25 $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ (3,6%); CD16 $0,23 \cdot 10^9/\text{л}$ (16,4%); CD11b $0,39 \cdot 10^9/\text{л}$ (27,7%); CD50 $1,35 \cdot 10^9/\text{л}$ (96,1%); CD95 $0,62 \cdot 10^9/\text{л}$ (43,9%); CD4/ CD8 1,40 ЕД

При иммуногистохимическом исследовании инцизионного (punch) биоптата очага поражения слизистой полости рта уровень экспрессии маркера пролиферации Ki 67 составил 13%, клетки, ядра которых экспрессируют маркер локализовались базально. Е-кадгерин экспрессировался мембранно (100%), что указывало на наличие у больной аКПЛ СОПР и на отсутствие малигнизации.

ПИФ биоптата видимо здоровой кожи: IgG – умеренно в сосочковом и сетчатом слое дермы, в эпидермисе не выявлено; С3с компонент комплемент – незначительно в сосочковом слое дермы, в эпидермисе нет; IgA – следы в сосочковом слое дермы; IgM – следы в дерме и в дермоэпидермальной зоне. Фибрин – значительное количество фибриллярных отложений в сосочковом и сетчатом слое дермы. Тельца Сиватта с включением иммуноглобулинов и комплемента не выявлены. Заключение: иммуногистохимические признаки могут быть при КПЛ

На основании данных клинического осмотра и реакции ПИФ биоптата видимо здоровой кожи был поставлен диагноз: гипертрофическая форма КПЛ кожи и гиперкератотический КПЛ слизистой оболочки полости рта.

Проведено лечение: 4 сеанса ЭФХТ; метотрексат 10,0 мг внутримышечно (однократно) после второй процедуры ЭФХТ; делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно на кожу: элоком; полоскания полости рта 0,1% раствором хлоргексидина. После лечения отмечалось

значительное улучшение в виде полного разрешения высыпаний в полости рта и на коже с исходом в гиперпигментацию (**рис.46**), прекращение зуда и исчезновения болезненности в полости рта.



Рис. 46 Та же пациентка после лечения. Исход гипертрофических высыпаний в пигментные пятна



Рис. 47 Та же пациентка после лечения. Полное разрешение гиперкератотических высыпаний на щеке

Индекс тяжести ILP после лечения снизился на 62,5%, с 16 до 6 единиц, что, с учетом распространенности и выраженности процесса, говорило о практически полном разрешении патологического процесса на коже и слизистых и минимальных остаточных явлениях после лечения; исчез зуд (снижение BRS на 100% с 6 до 0); снижение показателя качества жизни ДИКЖ на 73,1%, с 26 до 8 баллов свидетельствовало о значительно меньшем влиянии болезни на жизнь пациента, низкое же значение показателя было обусловлено остаточными явлениями излеченного патологического процесса; индекс болезненности поражений на слизистых ВАШ

снизились на 100% с 7 до 0 баллов из-за исчезновения болезненности в полости рта.

Иммунологические показатели через 10 дней после лечения: лимфоциты 1,6 10⁹/л (38,4%); CD3 1,6 (38,4%); CD4 0,75 10⁹/л (47,3%); CD8 0,29 10⁹/л (18,2%); CD20 0,16 10⁹/л (9,8%); HLA-DR 0,23 10⁹/л (14,6%); CD38 0,72 10⁹/л (44,7%); CD25 0,07 10⁹/л (14,2%); CD16 0,19 10⁹/л (12,0 %); CD11b 0,38 10⁹/л (23,5%); CD50 1,50 10⁹/л (93,9%); CD95 0,85 10⁹/л (53,0%); CD4/ CD8 1,90 ЕД

Через 24 недели индекс ВАШ сохранялся на уровне 0. Через 36 месяцев процесс не рецидивировал.

Больной К., 48 лет, при поступлении в отделение предъявлял жалобы на высыпания и зуд на коже туловища и конечностей, слизистой половых органов и болезненные ощущения во рту.

Болен около 17 лет, когда впервые отметил появление зудящих синюшно-розовых пятен размером с чечевицу на коже туловища и конечностей. Начало болезни связывает с нервным стрессом и злоупотреблением алкоголем. К врачу не обращался, постепенно за 2 года высыпания полностью регрессировали. Через 18 и в течение 18 лет после ежедневного приема алкоголя появились зудящие высыпания на коже голеней и спины. Дерматовенерологом по месту жительства были назначены: супрастин, глюконат кальция, плаквенил, наружно синафлан, что привело к улучшению, но через месяц стали появляться новые зудящие высыпания на туловище, конечностях, слизистой оболочке половых органах и в полости рта. В связи с этим госпитализирован в наше отделение. Страдает гипертонической болезнью.

При клиническом осмотре кожный процесс распространенный, носит симметричный характер, поражает кожу туловища, верхних и нижних конечностей, слизистую половых органов и слизистую оболочку полости рта. На коже туловища и верхних конечностей полигональные красновато-розовые папулы с синюшным оттенком. В крестцовой области- полигональные фиолетовые папулы, сливающиеся в гипертрофическую бляшку диаметром 15 см с

белесоватым муковидным шелушением на поверхности (**рис. 48**). В области голеней- гипертрофические высыпания с четкими границами, красно-фиолетового цвета диаметром от 2 до 5 см. В области мошонки- множественные полигональные папулы розоватого цвета, на головке полового члена- серовато-белые папулы, сливающиеся в бляшки диаметром 0,3-0,7 см, единичные эрозии до 0,2 мм в диаметре (**рис. 49**). На слизистой оболочке щек- белесоватые папулы, сливающиеся в бляшки на гиперемированном, отечном фоне (**рис. 50**).

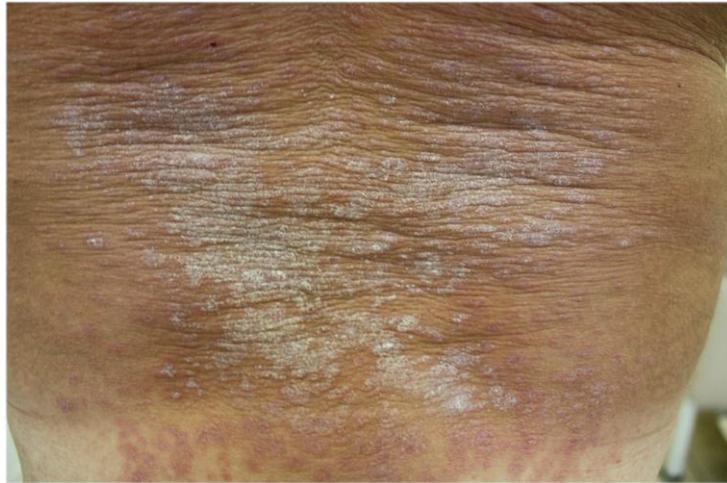


Рис.48 Больной К., 48 лет. Папулезные высыпания на коже спины и сливная гипертрофическая бляшка в крестцовой области розово-фиолетового цвета с шелушением на поверхности



Рис.49 Тот же больной. На головке полового члена серовато-белые папулы, сливающиеся в бляшки диаметром до 0,3-0,7 см и единичные эрозии.



Рис.50 Тот же больной. Белесоватые папулы на отечном и гиперемическом фоне слизистой оболочки правой щеки

Данные обследования: АТ к гепатитам В, С, ВИЧ, RW-отрицательные, в общем анализе крови и мочи, коагулограмме- без отклонений от нормы; в биохимическом анализе крови: общий холестерин 5,5 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы; ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 66-68 ударов в минуту;

Иммунологические показатели: лимфоциты $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (34,5%); CD3 1,1 (55,5%); CD4 $0,40 \cdot 10^9/\text{л}$ (20,1%); CD8 $0,81 \cdot 10^9/\text{л}$ (40,5%); CD20 $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ (2,7%); HLA-DR $0,14 \cdot 10^9/\text{л}$ (6,9%); CD38 $0,31 \cdot 10^9/\text{л}$ (65,7%); CD25 $0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ (2,8%); CD16 $0,18 \cdot 10^9/\text{л}$ (8,8%); CD11b $0,49 \cdot 10^9/\text{л}$ (24,4%); CD50 $1,80 \cdot 10^9/\text{л}$ (89,9%); CD95 $1,14 \cdot 10^9/\text{л}$ (57,3%); CD4/ CD8 0,40 ЕД

При проведении гистологического исследования биоптата очага поражения в полости рта: красный плоский лишай. При иммуногистохимическом исследовании инцизионного (punch) биоптата очага поражения уровень экспрессии маркера пролиферации Ki 67 составил 7%, ядра клеток, экспрессирующих маркер локализовались базально. Е-кадгерин экспрессировался мембранно (100%), что указывало на наличие у больного КПЛ СОПР.

На основании клинической картины и данных гистологического и иммуногистохимического обследования был поставлен диагноз: гипертрофическая форма КПЛ кожи, экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОПР, эрозивно-язвенный КПЛ слизистой оболочки половых органов.

Получил лечение: 4 сеанса ЭФХТ; метотрексат 10,0 мг внутримышечно №1;

делагил 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; наружно на кожу: элоком, полоскания полости рта 0,1% раствором хлоргексидина: на эрозии -холисал гель.

Зуд кожи и боль во рту исчезли через неделю после начала лечения. На 15 день после начала лечения произошел полный регресс высыпаний на коже, головке полового члена (рис. 51,52) и в полости рта (рис. 53).



Рис. 51 Тот же пациент после лечения. Регресс высыпаний на коже спины и крестца с исходом во вторичную гиперпигментацию



Рис. 52 Тот же пациент после лечения. Полный регресс высыпаний в области головки полового члена



Рис.53 Тот же пациент после лечения. Регресс высыпаний в полости рта

Индекс тяжести ИЛР после лечения снизился на 66,7%, с 21 до 7, в связи с чем можно сделать вывод о том, что распространенный процесс регрессировал со значительным уплощением папул, выраженным снижением инфильтрации и эритемы, в основном с исходом во вторичную гиперпигментацию; об исчезновении зуда свидетельствовало снижение BRS на 100% , с 6 до 0; Снижение показателя качества жизни ДИКЖ на 76,9%, с 26 до 6 баллов, указывало на существенное уменьшение влияния заболевания на жизнь пациента и его минимальном влиянии в связи с остаточными явлениями патологического процесса; индекс болезненности поражений на слизистых ВАШ снизился на 83,3% через 15 дней после лечения с 6 до 1 балла, что свидетельствовало о значительном уменьшении болезненности в полости рта, а снижение же этого показателя через 24 недели после лечения до 0 - о полном прекращении влияния болезни (болезненных ощущений и дискомфорта в полости рта) на жизнь пациента.

Иммунологические показатели через 10 дней после лечения: лимфоциты 1,6 10⁹/л (38,4%); CD3 1,28 (79,7%); CD4 0,47 10⁹/л (29,2%); CD8 0,67 10⁹/л (41,6%); CD20 0,09 10⁹/л (5,8%); HLA-DR 0,20 10⁹/л (12,2%); CD38 1,09 10⁹/л (68,3%); CD25 0,09 10⁹/л (5,6%); CD16 0,19 10⁹/л (11,6 %); CD11b 0, 55 10⁹/л (34,5%); CD50 1,60 10⁹/л (99,8%); CD95 1,05 10⁹/л (65,8%); CD4/ CD8 0,6 ЕД

При контрольном осмотре через 34 месяцев процесс не рецидивировал.

Таким образом, использование ЭФХТ в комплексе с метотрексатом при аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ СОПР было патогенетически обосновано, клинически эффективно, а также удовлетворительно переносилось больными.

6.6. Комплексный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами атипичного красного плоского лишая

При обращении больного с подозрением на аКПЛ кожи (все формы) производят секторальную биопсию очага поражения для гистологического исследования, подтверждающего клиническое предположение об одной из форм аКПЛ. В случае подозрения на пемфигоидный, буллезный КПЛ и синдром перекрытия аКПЛ с красной волчанкой производится инцизионная (punch) биопсия участка видимо здоровой кожи для установления точного диагноза с использованием ПИФ. После подтверждения диагноза аКПЛ кожи гистологически и уточнения его формы методом реакции ПИФ рекомендуется лечение по схеме 1 (**рис. 54**): ЭФХТ на фоне стандартной терапии (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; аппликации кортикостероидной мази (элоком, акридерм, адвантан).

При обращении больного с подозрением на аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛ-подобными высыпаниями в полости рта, наряду с тактикой, рекомендованной при аКПЛ кожи (см. выше), предпринимаются следующие меры:

- при подозрении на экссудативно-гиперемическую форму КПЛ СОПР проводят секторальную биопсию очага поражения для ее гистологического подтверждения, а больному при подтверждении этого диагноза рекомендуют лечение по схеме 2 (**рис. 54**): ЭФХТ в комплексе с однократной инъекцией метотрексата на фоне стандартной терапии (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; на кожу кортикостероидные мази; полоскания полости рта 0,1% раствором хлоргексидина; наружно на эрозии: холисал гель).

- при подозрении на предраковые (эрозивно-язвенную и гиперкератотическую) формы КПЛ СОПР производится секторальная биопсия очага поражения, а при гистологическом подтверждении диагноза - инцизионная (punch) биопсия очага поражения для иммуногистохимического исследования его клеток с использованием маркеров пролиферации (Ki 67) и клеточной адгезии (Е-кадгерина). При подтверждении диагноза аКПЛ СОПР пациенту назначается комплексная терапия с применением ЭФХТ и однократной инъекции метотрексата на фоне указанной выше стандартной терапии, а при иммуногистохимическом подозрении на лейкоплакию или плоскоклеточный рак, больной направляется к стоматологу или онкологу соответственно, для решения вопроса о лечении поражения слизистой оболочки полости рта и согласования возможности применения пациенту по поводу аКПЛ кожи ЭФХТ на фоне стандартной терапии (**рис. 54**).

Схема 1



Схема 2



*- при пемфигоидной, буллезной формах, синдроме перекрытия аКПЛ с красной волчанкой

** - для согласования возможности применения пациенту, страдающему аКПЛ кожи, ЭФХТ на фоне стандартной терапии

Рис.54. Комплексный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами атипичного красного плоского лишая

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день красный плоский лишай (КПЛ) остается актуальной проблемой не только в связи с его высокой распространенностью, но и отсутствием единой этиопатогенетической концепции. Этим в свою очередь обусловлено и отсутствие единой классификации КПЛ, хотя целый ряд авторов, по типу высыпных элементов, наряду с типичным КПЛ (тКПЛ) выделяет его атипичные клинические формы на коже (гипертрофическая, атрофическая, фолликулярная и др.) [10;11;23;26;28] и слизистой оболочке полости рта (эрозивно-язвенная, гиперкератотическая, буллезная и др. [122;153;198], экссудативно-гиперемическая [38]. Эти атипичные формы заболевания характеризуются хроническим, часто резистентным к терапии течением [26; 36]. В последние годы число больных с такими тяжело протекающими формами атипичного КПЛ (аКПЛ) заметно увеличилось [53], а частота КПЛ слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР), в том числе атипичного увеличилась в 2 раза [56]. При этом сочетание кожных форм аКПЛ с аКПЛ слизистой оболочки (в том числе с предраковым) не только указывает на системность патологического процесса [23], но и требует особых подходов к лечению [26].

Однако разработка эффективных методов лечения аКПЛ затруднена не только многообразием таких форм, но и выраженным клиническим сходством некоторых форм атипичного КПЛ СОПР (аКПЛ СОПР) с лейкоплакией и плоскоклеточным раком СОПР. Это особенно актуально в связи с тем, что клинические проявления атипичного аКПЛ СОПР с годами могут приобретать сходство с лейкоплакией, а также в связи с возможностью озлокачествления эрозивно-язвенной и гиперкератотической форм КПЛ СОПР [31].

Все вышперечисленное требует совершенствования дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР с лейкоплакией и плоскоклеточным раком такой локализации [64; 118].

В настоящее время с этой целью используют данные гистологического исследования биоптата очага поражения, полученного хирургическим путем [184] и ука-

зывающие на существенное повышение пролиферативной активности клеток при злокачественных процессах, по сравнению с предраковыми и воспалительными. Такая зависимость была отмечена F.A. de Sousa и при иммуногистохимическом изучении индекса пролиферации маркера PCNA клеток КПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта [100]. Индекс пролиферации Ki 67 также был значительно выше при лейкоплакии, чем при аКПЛ СОПР [99;187], но при плоскоклеточном раке полости рта он не исследовался. Недостаточны и литературные данные об экспрессии E-кадгерина на мембране клеток аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации; на их основании можно лишь предполагать возможность прогрессивного уменьшения нормальной мембранной экспрессии маркера и нарастание его аномальной экспрессии при лейкоплакии и еще в большей степени при плоскоклеточном раке полости рта, по сравнению с аКПЛ СОПР [102;199].

С целью подтверждения этого предположения и разработки на этой основе нового метода дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации мы провели сравнительное изучение пролиферативной активности составляющих эти процессы клеток с использованием маркера к антигенам ядер пролиферирующих клеток Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина.

Что касается терапии аКПЛ, которая особенно сложна при сочетании аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР, то она ввиду неясности этиопатогенеза КПЛ проводится с использованием системных кортикостероидов, иммуносупрессантов, ароматических ретиноидов, ПУВА-терапии [26; 95; 150; 185]. Однако такое лечение недостаточно эффективно, сопровождается побочными эффектами и осложнениями и не предотвращает рецидивов заболевания [9; 13; 151]. С учетом этого необходим поиск эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения аКПЛ и аКПЛ СОПР, разработанных, в том числе на основе подбора однородной группы больных аКПЛ СОПР путем совершенствования дифференциальной диагностики его с лейкоплакией и плоскоклеточным раком той же локализации. В связи с этим наше внимание привлек метод экстракорпоральной фотохимиотерапии

(ЭФХТ), примененный рядом зарубежных авторов при генерализованном КПЛ, однако эти данные были основаны на единичных наблюдениях [65; 103; 145]. Что касается аКПЛ СОПР, то использующийся в лечении этой патологии цитостатик метотрексат давал многочисленные побочные эффекты и осложнения (гепатотоксичность, панцитопения и др.) и требовал после каждой кумулятивной дозы 1,5 г проведения биопсии печени [147]. В этой связи при разработке новых подходов к лечению аКПЛ СОПР нами было обращено внимание на противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект низких доз метотрексата [32].

Сложность диагностики и лечения КПЛ обусловлена нарастанием частоты многочисленных атипичных форм этого заболевания [54; 55]. Однако в связи с тем, что КПЛ является междисциплинарной проблемой, в решении которой участвуют дерматологи и стоматологи, требуется уточнение данных о частоте сочетанного аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР. Учитывая это, а также нередко тяжелое, резистентное к терапии и рецидивирующее течение таких сочетанных поражений, включая вульвовагинально-гингивальный синдром (ВГС), актуальным является оптимизация подходов к обследованию и лечению больных аКПЛ [26]. Кроме того, в связи с клиническим сходством и возможностью трансформации аКПЛ СОПР в лейкоплакию и плоскоклеточный рак [64; 110; 118; 203; 225], актуальным также является совершенствование методов дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР от этих заболеваний. В связи с этим наше внимание было обращено на опубликованные за рубежом данные иммуногистохимического изучения индекса пролиферации маркера PCNA в клетках аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта, свидетельствующие о существенном повышении этого индекса при злокачественных процессах, по сравнению с предраковыми и воспалительными [99]. Однако данных о сравнительной оценке индекса пролиферации Ki 67 клеток очагов поражения аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака в доступной литературе нами найдено не было. Не проводилось и сравнительного изучения при указанных заболеваниях экспрессии на мембране эпителиальных клеток другого иммуногистохимического маркера злокачественного роста - E-кадгерин [220]. При КПЛ СОПР данные о его экспрессии были противоре-

чивыми (экспрессия варьировала от нормальной до едва заметной) [102; 199], при лейкоплакии отмечалась преимущественно нормальная мембранная экспрессия маркера, а при плоскоклеточном раке - существенно сниженная [180; 214]. Приведенные данные позволили сделать предположение о вероятном прогрессивном уменьшении нормальной мембранной экспрессии Е-кадгерина при аКПЛ СОПР с нарастанием его аномальной экспрессии при лейкоплакии и плоскоклеточном раке полости рта. С целью подтверждения этих предположений и разработки на этой основе нового метода дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации нами было проведено сравнительное иммуногистохимическое изучение пролиферативной активности составляющих эти процессы клеток с использованием маркера пролиферации Ki 67 и маркера адгезии Е-кадгерина.

Терапия аКПЛ наиболее сложна при его сочетании с аКПЛ СОПР и как правило проводится комплексно с применением системных кортикостероидов, иммуносупрессантов, ароматических ретиноидов. Однако в связи с неясностью этиопатогенеза этого заболевания, лечение его носит преимущественно симптоматический характер, нередко сопровождаясь выраженными побочными эффектами и осложнениями, а также не исключает рецидивов [13]. Это требует разработки новых эффективных методов лечения аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР, которые должны быть обоснованы патогенетически.

В связи с этим наше внимание привлек метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ), основанный на выделении мононуклеарных клеток периферической крови после перорального приема 8-метоксипсоралена (8-МОП), облучении этих клеток УФ-А с последующей их реинфузией пациенту, который с успехом применялся в лечении ряда больных генерализованным КПЛ [65; 103; 145], а также успешное использование при аКПЛ СОПР антагониста фолиевой кислоты – метотрексата, оказывающее в низких дозах противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект [32].

Однако данные об эффективности ЭФХТ при аКПЛ были основаны на единичных наблюдениях, без оценки патогенетической обоснованности метода.

Исходя из вышеуказанного, а также с учетом важной роли иммунных нарушений в развитии АКПЛ кожи и АКПЛ СОПР, при АКПЛ кожи нами было применено комплексное лечение с использованием нового метода адоптивной иммунотерапии –ЭФХТ (на курс 4 сеанса), а при АКПЛ кожи в сочетании с АКПЛ СОПР метода ЭФХТ (4 сеанса) в сочетании с однократной внутримышечной инъекцией метотрексата в дозе 10,0 мг, проводимой после второго сеанса ЭФХТ.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась разработка комплексного лечебно-диагностического алгоритма, позволяющего индивидуализировать обследование и определить особенности применения ЭФХТ и при различных формах и ассоциациях АКПЛ кожи и СОПР.

Для реализации цели были поставлены задачи, во-первых, оценить структуру атипичных клинических форм КПЛ кожи и слизистых оболочек в популяции жителей региона Московской области. Во-вторых, провести сравнительное исследование экспрессии маркера Ki 67 в клетках АКПЛ СОПР, веррукозной лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации с целью разработки метода их дифференциальной диагностики. Третьей задачей было проведение сравнительного исследования экспрессии маркера E-кадгерина в клетках АКПЛ СОПР, веррукозной лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации с целью разработки метода их дифференциальной диагностики. Четвертой задачей стало установление особенности иммунных нарушений при АКПЛ кожи на основе проведения иммунофлюоресцентного анализа экспрессии линейных, адгезивных и активационных молекул. Пятой задачей было установление особенности иммунных нарушений при АКПЛ кожи в сочетании с АКПЛ полости рта на основе проведения иммунофлюоресцентного анализа экспрессии линейных, адгезивных и активационных молекул. Шестой задачей стало проведение сравнительного изучения влияния ЭФХТ при АКПЛ кожи на динамику клинических показателей по сравнению с традиционной терапией на основании международных стандартов оценки эффективности, а также демонстрация патогенетической направленности метода. Заключительной, седьмой задачей являлось проведение сравнительного изучения влияния ЭФХТ с метотрексатом при АКПЛ кожи в сочетании с атипичными пора-

жениями полости рта на динамику клинических показателей по сравнению с традиционной терапией на основании международных стандартов оценки эффективности, а также демонстрация патогенетической направленности метода.

В соответствие с поставленной целью и задачами, в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского с 2005 по 2017 гг нами было проведено скрининговое обследование 97 больных атипичным (аКПЛ), в том числе 81 (83,5%) пациента с аКПЛ кожи, а также 36 гистологически верифицированных биоптатов СОПР (16 больных аКПЛ СОПР, 13 – веррукозной лейкоплакией, 7 - плоскоклеточным раком полости рта) для разработки методики дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта на основе использования иммуногистохимического маркера к антигенам ядер пролиферирующих клеток Ki 67 и маркера адгезии и E-кадгерина.

Исходя из особой тяжести и устойчивости к проводимой терапии аКПЛ кожи и аКПЛ СОПР, оценка эффективности и патогенетической направленности комплексного использования ЭФХТ изучалась нами в двух группах параллельно с двумя группами сравнения (контрольные группы).

Больные *I группы* получали ЭФХТ (4 процедуры, проводимые через день) в комплексе со *стандартной терапией* (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; такегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; аппликации кортикостероидной мази (элоком, акридерм, адвантан). В эту группу входили 23 больных распространенным аКПЛ кожи, в том числе пигментным (10 случаев), гипертрофическим (8), атрофическими (4) и синдромом перекрытия гипертрофического КПЛ и дискоидной красной волчанки (overlap-синдромом) (1); в 7 (30,4%) случаях у них имелся тКПЛ СОПР, в 4 (17,4%)- сетчатые поражения слизистой оболочки половых органов, которые в 3 (13%) случаях сочетались с КПЛ СОПР).

Больные *II (контрольной) группы* получали только *стандартную терапию*. В нее были включены 20 больных, страдавших в 7 случаях гипертрофической, в 6 случаях фолликулярной, в 3 случаях усеченной, в 1 случае пигментной, в 1 случае

атрофической, в 1 случае буллезной, в 1 случае эритематозной формами распространенного аКПЛ. В 2 случаях аКПЛ кожи сочетался с тКПЛ СОПР.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям, течению и тяжести кожного процесса, частоте и характеру сопутствующей патологии, а также проводимому ранее лечению.

Больные *III группы* получали *ЭФХТ* (4 процедуры, проводимые через день) в комплексе с однократной внутримышечной инъекцией *метотрексата* в дозе 10,0 мг, проводимой после 2 процедуры *ЭФХТ* и *стандартной терапией* (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; на кожу кортикостероидные мази (элоком, акридерм, адвантан); полоскания полости рта 0,1% раствором хлоргексидина; наружно на эрозии в полости рта: холисал гель). Эта группа включала 18 пациентов, страдавших в 7 случаях гипертрофической, в 6 пигментной, в 4 атрофической, в одном – фолликулярной формой аКПЛ кожи, среди которых КПЛ СОПР характеризовалось гиперкератотической формой - в 8, эрозивно-язвенной – в 5, экссудативно-гиперемической – в 5 случаях); слизистые оболочки половых органов были поражены в 10 случаях (в 3 носили эрозивный, в 7 - сетчатый характер). В одном случае был диагностирован вульвовагинально-гингивальный синдром (ВГС).

Больные *IV (контрольной) группы* получали *стандартную терапию*. Группа включала 17 пациентов, страдавших в 6 случаях гипертрофической, в 6 пигментной, в 3 случаях атрофической, в 2 случаях фолликулярной формами КПЛ кожи, среди которых поражение СОПР характеризовалось гиперкератотической формой - в 9, эрозивно-язвенной – в 6, экссудативно-гиперемической – в 2 случаях); слизистые оболочки половых органов были поражены в 3 случаях (в 2 носили эрозивный, в одном - сетчатый характер); по одному случаю приходилось на ВГС и синдром Гриншпана -Потекаева.

III и IV (контрольная) группы также были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям и течению и тяжести кожного процесса, а также по характеру сопутствующей патологии и ранее проводимому лечению.

Каждый пациент при поступлении проходил комплексное клиническое и лабораторное обследование. При наличии показаний пациентам проводилось УЗИ органов брюшной полости, рентгеноскопия органов грудной клетки. Для исключения тяжелой декомпенсированной соматической патологии пациенты были направлены на консультацию к смежным специалистам (терапевту, кардиологу, гепатологу, онкологу, гинекологу и т.д.).

Клинический диагноз аКПЛ и КПЛ СОПР ставился на основании жалоб, анамнестических данных, клинического осмотра патологического процесса, данных гистологического исследования биоптата кожи или слизистой в сомнительных случаях, а также с применением классификации С.И. Довжанского и Н.А. Слесаренко (1991), и А.Л. Машкиллейсона (1984), усовершенствованной на кафедре кожных и венерических болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2002 году [38].

Активность и тяжесть дерматологического процесса и мониторинг эффективности проводимой терапии оценивалась с использованием индекса ILP (Index Lichen Planus). Оценка выраженности зуда в дневное и ночное время суток проводилась с применением анкеты Behavior Rating Scores (BRS). Для оценки тяжести состояния больного и степени влияния кожного процесса на различные аспекты жизни пациента применялся опросник Дерматологического Индекса Качества Жизни (ДИКЖ) [107]. У пациентов с аКПЛ СОПР также проводилась оценка уровня боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [57].

Иммуногистохимическое исследование инцизионного (punch) биоптата очага поражения СОПР с определением локализации экспрессии Ki 67 и E-кадгерина проводили в соответствии со стандартным протоколом. Использовали антитела к Ki 67 (1:200, «ДАКО») и E-кадгерину (1:50, «Novocastra»). Уровень пролиферации оценивался с помощью индекса, который вычислялся как среднее от числа меченных ядер на 100 учтенных ядер (при учете 500-1000 клеток очага поражения). Для оценки характера экспрессии E-кадгерина выделялись следующие ее типы: мембранный, мембранно-редуцированный, цитоплазматический, мембранно-цитоплазматический и отсутствие иммунореактивности.

Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с применением моноспецифических люминесцирующих сывороток против Ig основных классов (G, A, M) и C₃ компонента комплемента (НИИ ЭЭМ им Н.Г.Гамалеи) применялся для выявления фиксированных иммуноглобулинов и иммунных комплексов в инцизионном (punch) биоптате видимо здоровой кожи.

Экспрессия антигенов на лимфоцитах определялась на проточном цитофлюориметре FACScan (Becton Dickinson) методом проточной цитофлюориметрии с применением панели моноклональных антител (МКА) (Beckman Coulter) с реактогенной направленностью против дифференцировочных антигенов, а также маркеров активации и адгезии: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD11b+, HLA-DR+, CD25+, CD38+. Пациенты I и III групп дважды проходили иммунологическое обследование: до и через 7-10 дней после ЭФХТ.

Процедура ЭФХТ проводилась через 1-2 дня, на курс 4 сеанса. Мононуклеарные клетки выделяли на клеточном сепараторе «НАЕМОНЕТИКС MCS+» (США) по протоколу выделения стволовых клеток. За один сеанс из 450,0 мл крови выделялось около 25 мл концентрата мононуклеарных клеток. Затем клетки ресуспендировались в 0,9% растворе NaCl, общий объем доводился до 200,0 мл. После этого клеточная суспензия подвергалась ультрафиолетовому воздействию на аппарате УФ облучения (УФО) «ЮЛИЯ» с λ 380-420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8-1,2 Дж/см². Фотосенсибилизатор- аммифурин, применялся в дозе 0,6 мг/кг. Препарат принимался внутрь за 2 часа до проведения процедуры. После воздействия УФО, клеточная суспензия реинфузировалась пациенту в течение 30 минут [29]. При комбинированном лечении с применением ЭФХТ и метотрексата после второй процедуры ЭФХТ производилась внутримышечная инъекция метотрексата в дозе 10,0 мг, после чего проводились еще 2 процедуры ЭФХТ.

Все пациенты III группы были консультированы онкологом, с целью включения в комплексную терапию метотрексата. Терапия с применением метотрексата не проводилась пациентам с алкогольной зависимостью и хронической пече-

ночной недостаточностью, а также, ее также не получали беременные и фертильные, планирующие беременность женщины.

При проведении статистической обработки полученных результатов, для описания количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и квартили ($Me [LQ; UQ]$), если распределение переменной отличалось от нормального. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для анализа взаимосвязи двух количественных переменных проводили анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (с расчетом статистической значимости различий коэффициентов между группами). Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с использованием критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни (при невозможности использования критерия Стьюдента вследствие отсутствия равенства дисперсий анализируемых выборок, в случае отличия распределений переменных от нормального). Анализ динамических изменений переменных внутри групп анализировали с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок или критерия Вилкок-сона. Для оценки различий одновременно между тремя выборками был использован критерий Крускала-Уоллиса (с апостериорными попарными сравнениями критерием Данна с поправкой на множественные сравнения) и точный критерий Фишера с дальнейшими апостериорными попарными сравнениями с поправкой Бонферрони. Сравнение коэффициентов корреляции проводили с помощью модуля «Difference tests» (программа Statistica 13.2). Полученные различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Анализ проводился с использованием программ Statistica 13.2 (Dell inc., USA), Microsoft Excel 2016 (Microsoft corp., USA).

аКПЛ кожи среди 97 больных КПЛ был диагностирован в 81 (83,5%) случае: гипертрофическая форма была в 31 (38,3%), пигментная – в 23 (28,4%), атрофическая – в 11 (13,6%), фолликулярная- 8 (9,9%), усеченная – в 3 (3,7%), буллезная- в 1(1,2%), эритематозная – в 1 (1,2%), ВГС- в 2 (2,5%) и синдром Гриншпана-Потекаева- в 1(1,2%) случае.

В 35 (43,2%) случаях аКПЛ кожи ассоциировался с аКПЛ СОПР: в 17 (48,6%) случаях с гиперкератотическим, в 11 (31,4%)- с эрозивно-язвенным, в 7 (20%)- с экссудативно-гиперемическим.

В 7 (8,6%) случаях аКПЛ кожи ассоциировался с аКПЛ слизистой половых органов, в том числе, в 6 (85,7%) случаях с эрозивно-язвенной и в 1 (14,3%)- с гипертрофической.

В 16 (16,5%) случаях аКПЛ СОПР носил изолированный характер и был представлен, в 6 (37,5%) случаях экссудативно-гиперемической, в 5 (31,25%) эрозивно-язвенной и в 5 (31,25%)- гиперкератотической формами КПЛ.

Таким образом, аКПЛ СОПР был у 51 (52,6%) из 97 больных аКПЛ. У 16 (31,4%) была эрозивно-язвенная, у 22 (43,1%) гиперкератотическая, у 13 (25,5%) экссудативно-гиперемическая формы.

Для разработки методики дифференциальной диагностики аКПЛ СОПР, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта на основе использования иммуногистохимического маркера клеток, ядра которых экспрессируют Ki 67 и Е-кадгерина нами было проведено иммуногистохимическое изучение 16 гистологически верифицированных биоптатов аКПЛ СОПР (6 с эрозивно-язвенной, в 5 – с гипертрофической, в 3 – с экссудативно-гиперемической, 2 – с атрофической формой), 13 веррукозной лейкоплакией и 7 плоскоклеточным раком полости рта.

Индекс пролиферации Ki 67 в клетках аКПЛ СОПР варьировал от 6% до 13% (в среднем $9,3 \pm 2,3\%$), а пролиферирующие клетки располагались исключительно в базальном слое эпидермиса; при лейкоплакии он варьировал от 10% до 30% (в среднем $20,6 \pm 6,1\%$), пролиферирующие клетки располагались в 10 (66,7%) случаях в базальном слое и нижних отделах шиповатого (надбазально) слоя эпидермиса и в 3 (33,3%) случаях только в базальном слое; при плоскоклеточном раке полости рта индекс Ki 67 варьировал от 35% до 85% (в среднем $57,4 \pm 2,04\%$), пролиферирующие клетки располагались диффузно в составе опухолевых ком-

плексов в 6 (85,7%) случаях, а в одном (14,3%)- определялись в базальных и надбазальных отделах.

Таким образом, по уровню пролиферативной активности клеток и характеру их распределения в эпидермисе атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта существенно отличался от лейкоплакии ($p=0,003$) и плоскоклеточного рака той же локализации ($p<0,001$): средний индекс Ki 67 составлял $9,3\pm 2,3\%$, $20,6\pm 6,1\%$ и $57,4\pm 2,04\%$ соответственно.

Клетки, ядра которых экспрессировали Ki 67 при аКПЛ СОПР располагались в базальном слое эпидермиса в 100% клеток, при лейкоплакии – в базальном слое в 23,1%, базально и надбазально в 76,9% клеток, при плоскоклеточном раке – базально и надбазально в 14,3% клеток, диффузно в составе опухолевых комплексов в 85,7% клеток. При попарном сравнении локализации клеток, ядра которых экспрессируют маркер Ki 67 различия носили достоверный характер во всех исследуемых парах ($p<0,001$).

Е-кадгерин при аКПЛ СОПР экспрессировался на мембране в 100% клеток: в подавляющем большинстве (1680 или 98,8%) клетках имело место интенсивное мембранное окрашивание, а в 20 (1,2%) мембранно-редуцированное. Клетки лейкоплакии в 90,7% экспрессировали Е-кадгерин на мембране: в 1043 (80,2%) случаях клетки имели мембранный тип экспрессии, в 137 (10,5%) – мембранно-редуцированный; в 50(3,9%) клетках определялся мембранно-цитоплазматический тип экспрессии и в 70 (5,4%) случаях клетки не имели иммунореактивности. При плоскоклеточном раке в 53,7% клеток отмечалась цитоплазматическая экспрессия: 355 (50,9%) клеток экспрессировали маркер в цитоплазме, 20 (2,8%) клеток имели мембранно-цитоплазматическую экспрессию. В 250 (35,7%) клетках иммунореактивность отсутствовала и лишь 10,6% клеток экспрессировали Е-кадгерин на мембране: 30 (4,2%) имели мембранный тип экспрессии, 45 (6,4%) – мембранно-редуцированный.

Полученные данные свидетельствовали о существенных различиях по уровню пролиферативной активности клеток атипичного красного плоского лишая с лейкоплакией ($p=0,003$) и плоскоклеточным раком ($p<0,001$) и по характеру их

распределения в эпидермисе при каждом из заболеваний, поскольку при аКПЛ СОПР 100% клеток располагались в базальном слое эпидермиса, при лейкоплакии – в базальном слое в 23,1%, базально и надбазально в 76,9% клеток, при плоскоклеточном раке – базально и надбазально в 14,3% клеток, диффузно в составе опухолевых комплексов в 85,7% клеток ($p < 0,001$).

При последующих попарных сравнениях было установлено, что по локализации отложений Е-кадгерина аКПЛ СОПР достоверно отличался от лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации: мембранно-редуцированная экспрессия была достоверно выше при лейкоплакии, чем при аКПЛ СОПР (10,5% и 1,2% соответственно; $p = 0,001$); при плоскоклеточном раке в 53,7% клеток отмечалась цитоплазматическая экспрессия, в 35,7% реакция отсутствовала, а при аКПЛ СОПР цитоплазматической экспрессии и отсутствия иммунореактивности не было ($p < 0,001$).

На основании полученных результаты нами предложен метод диагностики аКПЛ СОПР, в соответствие с которым, при выявлении значений индекса пролиферации Ki 67 до 10 % и локализации клеток, ядра которых экспрессируют Ki 67 исключительно в базальном слое эпидермиса, следует диагностировать аКПЛ СОПР .

При значении индекса пролиферации от 10 до 14% и локализации клеток, ядра которых экспрессируют Ki 67 исключительно в базальном слое эпидермиса следует проводить дополнительное исследование с выявлением локализации экспрессии Е-кадгерина, и при его мембранной экспрессии диагностировать аКПЛ СОПР.

Метод использован нами в диагностике 17 больных с персистирующим (от 6 месяцев до 19 лет, 1 год [10 месяцев; 2 года]) поражением слизистой оболочки полости рта, клинически сходным с аКПЛ СОПР, лейкоплакией или плоскоклеточным раком (5 пациентов с сочетанным аКПЛ кожи и 12 пациентов с изолированными поражениями) и выявил у 10 больных аКПЛ СОПР (у 6 эрозивно-язвенный, у 4-экссудативно-гиперемический, у 2 - гиперкератотический), у 6 – лейкоплакию полости рта, у одного – плоскоклеточный рак полости рта.

Применение иммуногистохимического исследования с антителами к Ki 67 и E-кадгерину позволило исключить возможность ошибочного включения в III и IV группы больных с лейкоплакией и раком полости рта, обеспечив тем самым однородность сравниваемых групп для получения репрезентативных данных об использовании ЭФХТ в комплексе с однократной внутримышечной инъекцией 10,0 мг метотрексата.

При иммунологическом обследовании пациентов *I группы* отмечалось статистически значимое увеличение количества эффекторных CD3+CD8+ (0,53 [0,37; 0,68] 10^9 /л;) клеток, по сравнению со здоровыми донорами (0,32±0,07 10^9 /л), ($p < 0,01$).

Отмеченная нами в этой группе больных статистически значимая корреляционная зависимость CD3+CD8+ с активационным антигеном CD38+ ($r = 0,54$, $p < 0,05$) свидетельствовала о высокой активности этих клеток. Высокая степень корреляции активированных CD3+CD8+ лимфоцитов с интегриновой молекулой адгезии CD11b+ ($r = 0,74$, $p < 0,05$) свидетельствовала о возможности трансэндотелиального перемещения CD3+CD8+ с последующим взаимодействием их с клетками-мишенями (кератиноцитами), на что указывала высокая корреляция этих клеток с молекулами межклеточной адгезии CD50+ ($r = 0,61$, $p < 0,05$). О высоком апоптотическом потенциале CD3+CD8+ лимфоцитов свидетельствовала их выраженная корреляция с молекулой CD95+ ($r = 0,54$, $p < 0,05$)

Количество естественных киллерных (CD3-CD16+) клеток (0,55 [0,44; 0,66] 10^9 /л) было существенно выше нормы (0,23 [0,19; 0,27] 10^9 /л) ($p < 0,01$). На патологическую активность этих клеток указывало наличие на их поверхности активационных молекул CD38+, о чем свидетельствовала высокая степень корреляционной зависимости между CD38+ и CD3-CD16+ ($r = 0,69$, $p < 0,05$). Естественные киллерные клетки также имели возможность осуществлять трансэндотелиальную миграцию благодаря присутствию на них интегриновой молекулы адгезии CD11b+, на что указывал статистически значимый высокий коэффициент корреляции между CD11b+ и CD3-CD16+ ($r = 0,51$, $p < 0,05$), с последующим взаимодействием с кератиноцитами через молекулы межклеточной адгезии CD50+ ($r = 0,76$,

$p < 0,05$) и их лигандом на кератиноцитах CD54+. Киллинг кератиноцитов естественными киллерными клетками осуществлялся за счет молекул, относящихся к классу KIR (киллерный иммуноглобулиновый рецептор). Приведенные иммунные нарушения при распространенном аКПЛ кожи по целому ряду характеристик были сходны с таковыми при распространенном типичном хроническом тКПЛ кожи, в частности это касалось повышения уровня CD3-CD16+ клеток [21].

Больные I группы перенесли ЭФХТ удовлетворительно. При этом результаты лечения у них были лучше, чем во II группе. Представленные данные свидетельствуют о существенно большей эффективности применения ЭФХТ в комплексной терапии аКПЛ кожи, по сравнению с группой контроля (группа стандартной терапии).

При повторном иммунологическом обследовании, проведенном через 7-10 дней после окончания комплексного лечения с применением ЭФХТ, у пациентов I группы отмечалась тенденция к снижению количества CD3+CD8+ ($0,43 [0,39; 0,53] \cdot 10^9/\text{л}$), а также значительное уменьшение их активности, о чем свидетельствовало статистически значимое снижение корреляции CD3+CD8+ с CD38 ($r=0,40, p > 0,05$). И хотя способность CD3+CD8+ осуществлять трансэндотелиальную миграцию сохранилась, однако существенно снизилась их возможность взаимодействовать с кератиноцитами, о чем свидетельствует снижение коэффициента корреляции CD3+CD8+ с CD50+ ($r=0,28, p > 0,05$). Кроме того, отсутствие корреляционной зависимости CD3+CD8+ с CD95+ ($r=0,28, p > 0,05$) указывало на уменьшение их проапоптотического потенциала в отношении кератиноцитов.

После лечения также отмечалась тенденция к снижению количества естественных киллерных клеток ($0,46 [0,27; 0,85] \cdot 10^9/\text{л}$), снизилась их патологическая активность, на что указывает снижение коэффициента корреляции с молекулами CD38+ ($r=0,55, p < 0,05$), при этом сохранилась способность к осуществлению нормальной трансэндотелиальной миграции и к взаимодействию с кератиноцитами, на что указывал сохраняющийся высокий коэффициент корреляции CD3-CD16+ с CD11b+ ($r=0,53, p < 0,05$) и с CD50+ ($r=0,68, p < 0,05$). Известно, что молекула меж-

клеточной адгезии (CD11b+) в норме также присутствует на естественных киллерных клетках (CD3-CD16+) и участвует в осуществлении механизма перехода этих клеток в межклеточное пространство для обеспечения защитных функций, свойственных системе адаптивного иммунитета. После лечения с применением ЭФХТ, несмотря на сохранение возможности трансэндотелиальной миграции, утрачивалась реактивность естественных киллерных клеток к соответствующим клеткам-мишеням, за счет снижения экспрессии на них активационной молекулы CD38+.

Таким образом, применение ЭФХТ в комплексном лечении аКПЛ кожи было патогенетически обоснованным, приводящим к существенному снижению количества и активности CD3+CD8+ и CD3-CD16+клеток.

При иммунологическом обследовании у больных *III группы* отмечалось статистически значимое увеличение количества CD3+CD8+ ($0,54 \pm 0,19 \cdot 10^9/\text{л}$;) клеток по сравнению с показателями у здоровых доноров ($0,32 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$). Цитолитические лимфоциты CD3+CD8+ в *III группе* также, как и в *I* характеризовались высокой активностью, о чем свидетельствовала высокая степень их корреляции с молекулой CD38+ ($r=0,51$, $p<0,05$) и возможностью к трансэндотелиальному перемещению, на что указывала корреляционная зависимость с CD11b+ ($r=0,68$, $p<0,05$). Корреляционная зависимость этих цитолитических клеток с молекулой межклеточной адгезии CD50+ ($r=0,68$, $p<0,05$) свидетельствовала о возможности этих клеток осуществлять взаимодействие со своим лигандом CD54+ на кератиноцитах, индуцируя в них процессы апоптоза.

Количество естественных киллеров CD3-CD16+ в этой группе составляло $0,25 \pm 0,14 \cdot 10^9/\text{л}$, что не отличалось от показателей здоровых доноров ($0,24 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$). Естественные киллерные клетки у этих пациентов, в отличие от *I группы* не имели повышенной патологической активности и повышенного уровня межклеточного взаимодействия, как в *I группе*, которое осуществлялось через молекулы CD50+. Тем не менее, возможности для трансэндотелиальной миграции этих клеток сохранялись, о чем свидетельствовал статистически значимый коэффициент корреляции CD3-CD16+ и CD11b+ ($r=0,49$, $p<0,05$).

Более существенная выраженность иммунных нарушений в этой группе, по сравнению с больными распространенным АКПЛ кожи, по-видимому, была связана с процессом истощения и блокирования активационных механизмов, необходимых для купирования воспалительного процесса в условиях более длительного, нередко рецидивирующего течения АКПЛ и большей частоты тяжелых сопутствующих заболеваний у этой группы пациентов.

Пациенты *III группы* наряду со стандартным лечением получали 4 сеанса ЭФХТ и однократную внутримышечную инъекцию метотрексата в дозе 10,0 мг. Лечение переносилось удовлетворительно, без осложнений и побочных эффектов. При этом результаты лечения у них были лучше, чем в *IV* группе. Таким образом, в *III группе* пациентов, получавших лечение с применением ЭФХТ и метотрексата, в сравнении с *IV контрольной группой* отмечалась значимо более высокая эффективность терапии, большая продолжительность ремиссии и меньшее число и тяжесть рецидивов.

При повторном иммунологическом обследовании, проведенном через 7-10 дней после комплексного лечения с применением ЭФХТ и метотрексата, в *III группе* больных количество сывороточных CD3+CD8+ практически не изменилось (0,58 [0,47; 0,67] 10^9 /л), однако значительно уменьшился их активационный потенциал, о чем свидетельствовало снижение их корреляционного взаимодействия с CD38+ ($r=0,47$, $p>0,05$). Уровень естественных киллерных клеток после лечения также существенно не менялся (0,25 [0,19; 0,33] 10^9 /л), хотя способность их к трансэндотелиальной миграции снизилась, на что указывало отсутствие коэффициента корреляции CD3-CD16+ с CD11b+ ($r=0,55$, $p>0,05$).

Отсутствие столь выраженной нормализации иммунного статуса после применения ЭФХТ и метотрексата в *III* группе пациентов, как это имело место после лечения больных *I* группы с АКПЛ кожи могло быть обусловлено большим количеством сопутствующих заболеваний и применением наряду с ЭФХТ цитостатика метотрексата, однако также было патогенетически обосновано и приводило к снижению активности CD3+CD8+ клеток.

На основании проведенного исследования был предложен *комплексный лечебно-диагностический алгоритм*, позволяющий индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами аКПЛ.

При обращении больного с подозрением на аКПЛ кожи (все формы) производят секторальную биопсию очага поражения для гистологического исследования, подтверждающего клиническое предположение о одной из форм аКПЛ. В случае подозрения на пемфигоидный, буллезный, синдром перекрытия аКПЛ с красной волчанкой производится инцизионная (punch) биопсия здоровой кожи для установления точного диагноза с использованием ПИФ. После подтверждения диагноза аКПЛ кожи гистологически и определения его формы с использованием реакции ПИФ рекомендуется лечение по схеме 1: применение ЭФХТ на фоне стандартной терапии (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; аппликации кортикостероидной мази (элоком, акридерм, адвантан).

При обращении больного с подозрением на аКПЛ кожи в сочетании с аКПЛподобными высыпаниями в полости рта наряду с тактикой, рекомендованной при аКПЛ кожи (см. выше) проводят при подозрении на экссудативно-гиперемическую форму КПЛ СОПР секторальную биопсию очага поражения, для гистологического подтверждения этой формы аКПЛ СОПР, а больному назначают лечение по схеме 2: ЭФХТ в комплексе с однократной инъекцией метотрексата на фоне стандартной терапии (делагил по 250 мг внутрь 2 раза в день; тавегил по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день; на кожу кортикостероидные мази; полоскания полости рта 0,1% раствором хлоргексидина; наружно на эрозии: холисал гель).

При подозрении на относящиеся к факультативным предракам эрозивно-язвенную и гиперкератотическую формы КПЛ СОПР производится секторальная биопсия очага поражения и при гистологически подтвержденном диагнозе- инцизионная (punch) биопсия очага поражения для иммуногистохимического исследования его клеток с использованием маркеров Ki 67 и Е-кадгерина.

При подтверждении диагноза аКПЛ СОПР пациенту назначается комплексная терапия с применением ЭФХТ, однократной инъекции метотрексата на фоне стандартной терапии, а при иммуногистохимическом выявлении лейкоплакии или плоскоклеточного рака, больной направляется к стоматологу или онкологу, соответственно, для решения вопроса о лечении поражения СОПР и согласования с ними возможности применения пациенту, страдающему аКПЛ кожи, ЭФХТ на фоне стандартной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Из 97 больных атипичным красным плоским лишаем
 - а) у 81 патологический процесс был представлен кожными формами, в том числе в 31 случае – гипертрофической, в 23 – пигментной, в 11– атрофической, в 8– фолликулярной, в 3– усеченной, в 1 – буллезной, в 1 – эритематозной, в 2 – вульвовагинально-гингивальным синдромом, в 1 – синдромом Гриншпана – Потекаева; в 35 случаях кожный процесс ассоциировался с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, в том числе, в 17 случаях– с гиперкератотическим, в 11 – с эрозивно-язвенным, в 7– с экссудативно-гиперемическим; в 7 случаях кожный процесс ассоциировался с атипичным красным плоским лишаем слизистой половых органов, в том числе в 6 случаях– с эрозивно-язвенным, в 1– гиперкератотическим.
 - б) у 16 патологический процесс был ограничен атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: в 6 случаях– экссудативно-гиперемическим, в 5 – эрозивно-язвенным, в 5–гиперкератотическим.
2. Атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта в отличие от лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации характеризовался существенным снижением индекса Ki 67 и 100% базальным распределением клеток, ядра которых экспрессируют Ki 67.
3. Атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта в отличие от лейкоплакии характеризовался достоверным снижением мембранно-редуцированной экспрессии E-кадгерина; наличие цитоплазматической экспрессии E-кадгерина и отсутствия иммунореактивности с этим маркером достоверно отличали плоскоклеточный рак полости рта от атипичного красного плоского лишая той же локализации.
4. Установлены особенности иммунных нарушений при атипичном красном плоском лишае кожи, которые характеризовались увеличением количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и естественных киллерных клеток (CD3-CD16+) за счет коэкспрессии на них молекулы активации CD38+, а также способностью цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и естествен-

- ных киллерных клеток (CD3-CD16+) к осуществлению трансэндотелиальной миграции, благодаря присутствию на них интегриновой молекулы адгезии CD11b+.
5. Установлены особенности иммунных нарушений при атипичном красном плоском лишае кожи в сочетании с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта, которые характеризовались увеличением количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), на что указывало присутствие на них молекулы активации CD38+, а также возможностью к трансэндотелиальной миграции и взаимодействию с клетками-мишенями благодаря присутствию на их поверхности молекулы межклеточной адгезии CD50+.
 6. Комплексное применение экстракорпоральной фотохимиотерапии при атипичном красном плоском лишае кожи повышает эффективность лечения по сравнению с группой контроля в отношении ближайших и отдаленных результатов, а также является патогенетически обоснованным, обеспечивающим снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и естественных киллерных клеток (CD3-CD16+).
 7. Комплексное применение экстракорпоральной фотохимиотерапии и метотрексата при атипичном красном плоском лишае кожи и слизистой оболочки полости рта повышает эффективность лечения по сравнению с группой контроля в отношении ближайших и отдаленных результатов, а также является патогенетически обоснованным, обеспечивающим снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации рекомендуется проведение инцизионной (punch) биопсии очага поражения с последующим его иммуногистохимическим изучением с использованием маркеров пролиферации Ki 67 и адгезии E-кадгерина.
2. При индексе пролиферации Ki 67 до 10% и локализации его экспрессии исключительно в базальном слое эпидермиса диагностируют атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта; а при 10-14% и локализации его экспрессии там же проводят иммуногистохимическое изучение экспрессии E-кадгерина, мембранная экспрессия которого будет указывать на атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта.
3. В комплекс лечения распространенного атипичного красного плоского лишая кожи рекомендовано и патогенетически обосновано включение экстракорпоральной фотохимиотерапии.
4. При атипичном красном плоском лишае кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта рекомендовано и патогенетически обосновано включение экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексе с однократной внутримышечной инъекцией 10,0 мг метотрексата.
5. Разработан и рекомендован к применению лечебно-диагностический алгоритм обследования и лечения больных атипичным красным плоским лишаем, основанный на использовании гистологических и иммуногистохимических методов исследования биоптатов очага поражения и реакции прямой иммунофлюоресценции видимо здоровой кожи, а в лечении - на применении метода экстракорпоральной фотохимиотерапии при атипичном красном плоском лишае кожи и ее комбинации с 10,0 мг метотрексата при атипичном красном плоском лишае кожи в сочетании с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акинфиева, В.Б., Арутюнов, С.Д., Брагина, Е.Е. и др. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением биополимерных пленок «Галавит ПЛ». /В.Б.Акинфеева, С.Д.Арутюнов и др.//Dental Forum.– 2005. - Т. 4.-№17.-С.24-9.
2. Акмалова, Г.М. К вопросу об атипичной форме красного плоского лишая на слизистой оболочке рта. /Г.М. Акмалова.// Урал. Мед. Журн.-2013.-Т.110.-№5.-С.30-1.
3. Акмалова, Г.М. Пародонтологические аспекты красного плоского лишая слизистой оболочки рта. /Г.М. Акмалова.//Мир Наук. Культ. Обр.-2014.-Т.46.-№3.-С.397-9.
4. Акмалова, Г.М., Мусина, Л.А., Чуйкин, С.В. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае. / Г.М. Акмалова, Л.А. Мусина и др. //Мед. Вестн. Башкорт.-2016.-Т.62.-№2.-С.16-9.
5. Акмалова, Г.М., Мусина, Л.А., Чуйкин, С.В. Морфологические изменения элементов гистогематического барьера слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае /Г.М. Акмалова, Л.А. Мусина и др. // Морф. Введ.-2016.-№2.-с.15-23.
6. Акмалова, Г.М., Чуйкин, С.В., Ронь и др. Применение генетических маркеров в прогнозировании развития и рецидива красного плоского лишая слизистой оболочки рта /Г.М. Акмалова, С.В. Чуйкин и др.// Пробл. Стоматол.-2016.-Т.12.-№1-С.62-9.
7. Анисимова, Л. И., Харченко, В. В., Исаенко, Т. П. и др. Анализ трансформации интегративных индексов, характеризующих качество жизни и локальный статус больных красным плоским лишаем и их изменения под влиянием традиционной терапии / Л. И. Анисимова, В. В. Харченко и др.// Научн.Ведом. БелГУ.- 2014. – Т. 182.- №11.-С. 19-24.
8. Барбинов, В.В., Чирский, В.С., Тарасенко, Г.Н. и др./ В.В. Барбинов, В.С. Чирский и др.// Результаты изучения патоморфоза красного плоского лишая на ос-

- нове определения его современных гистологических признаков Рос. Журн. Кожн. и Венер. Бол.-2014.-№3.-С.42-8.
9. Борисова Е.О. Нежелательные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии./Е.О. Борисова.// Росс. Гос. Мед. Журн.-2009.-Т.15.-№8-9.-С.19-26.
 10. Васильева, Е.А., Ефанова, Е.Н., Русак, Ю.Э. и др. Атипичные формы красного плоского лишая: клиническое наблюдение./Е.А. Васильева, Е.Н. Ефанова и др.// Леч. Врач.-2017.-N 2.-С.86-8.
 11. Гаджимуратов, М.Н., Гунашева, А.А. Атипичные формы красного плоского лишая: клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение /М.Н.Гаджимуратов, А.А.Гунашева// Клин. Дерм. и Вен.-2009.-№3.-С.85-90.
 12. Городилова, Е.А, Гилева, О.С., Кошкин, С.В. и др. Междисциплинарные подходы к комплексному лечению больных с распространенным красным плоским лишаем кожи и слизистой оболочки рта: роль протетического лечения/Е.А. Городилова, О.С. Гилева и др.// Вятск. Мед. Вестн.-2016.-Т.52.-№4-С.20-6.
 13. Григорьев, С.С., Живтяк, П.Б., Летяева О.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. Обзор литературы/С.С. Григорьев, П.Б. Живтяк и др.//Стоматол.-2014.-Т.119.-№5.-С.8-15.
 14. Дерматовенерология. Национальное руководство/ Ю.К.Скрипкин и др.; под ред. Ю.К.Скрипкина, Ю.С.Бутова, О.Л.Иванова.-М.:ГЭОТАР-Медиа,2011.-1024С.
 15. Дерматовенерология: руководство для врачей/ Ю.С. Бутов и др.; под ред. Ю.С. Бутова, Н.Н. Потекаева, В.Ю. Васеновой.-М.:ГЭОТАР-Медиа,2017.-640С.
 16. Ефанова, Е.Н., Васильева, Е.А., Русак, М.Ю. Сочетание красного плоского лишая, склероатрофического лишая и бляшечной склеродермии у пациентки с аутоиммунным тиреоидитом /Е.Н. Ефанова, Е.А.Васильева и др.// Здор. и Обр. в XXI веке.-2017.-Т.7.-№19-С.29-32.
 17. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ./Е.В.Боровский и др.; под ред. Е.В. Боровского, А.Л. Машкиллейсон- М.:МЕДпресс, 2001.-320С.
 18. Загородняя, Е.Б., Оскольский, Г.И., Башаров, А.Я. и др. Биополимерная пленка, содержащая биологически активный нафтохинон (шиконин), в комплексной терапии воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки полости

- рта /Е.Б. Загородняя, Г.И. Оскольский и др.//Бюлл. Эксперимент. Биолог. и Мед.-2013.- Т.156.-№8.-С.199-202.
19. Зазулевская, Л.Я., Валов К.М. Особенности проявления красного плоского лишая в полости рта /Л.Я. Зазулевская, К.М. Валов.// Вестник КазНМУ.-2013.-№1.- С.126-8.
20. Калинина, Е.С., Арутюнян, К.Э., Кумирова, О.А. и др. Влияние диодного света красного спектра действия на факторы местной защиты слизистой оболочки рта при комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. /Е.С. Калинина, К.Э. Арутюнян и др. // Вестн. Нов. Мед. Техн.-2011.-Т.18.- №2.-С.192-4.
21. Караулов, А.В., Кильдюшевский, А.В., Молочкова, Ю.В. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая./А.В. Караулов, А.В. Кильдюшевский и др.// Иммунопатол. Аллергол. Инфектол.-2014.-№2.С.91–8.
22. Кряжева, С.С., Казанцева, И.А., Спирина, Г.К. и др. Клинико-морфологические особенности эритематозной формы красного плоского лишая./С.С. Кряжева, И.А. Казанцева и др.//Рос. Журн. Кожн. и Венер. Бол.- 2001.-№5.-С.23-6.
23. Летаева, О.В. Клинико-патогенетическая характеристика больных красным плоским лишаем и обоснование терапии: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10./О.В.Летаева.- Екб.,2012.
24. Люлякина, Е.Г., Казанцева, Т.В., Чижов, Ю.В. Реабилитация пожилых пациентов с эрозивной формой красного плоского лишая полости рта /Е.Г. Люлякина, Т.В. Казанцева и др.// Клин. Геронтол.-2014.-Т.20.-№7-8.-С.41-5.
25. Македонова, Ю.А., Федотова, Ю.М., Фирсова, И.В. и др. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта./ Ю.А. Македонова, Ю.М. Федотова и др.// Совр. Пробл. Науки и Обр.-2016.-№2.-С.108.
26. Мигалова, Е. М., Столяров, Д. И., Тузлукова, Е. Б. Клинический случай красного плоского лишая на коже и слизистых оболочках. /Е.М. Мигалова, Д.И. Столяров и др.// Аллергол. Дерматол.-2014.-Т.93.-№ 5.-С. 51-8.

27. Миропольская, Н.Ю., Сувырина, М.Б., Гусаинова, Д.Т. и др. Влияние гельминтозов на течение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта /Н.Ю. Миропольская, М.Б. Сувырина и др.// Дальневост. Журн. Инфекц. Патол.-2016.-Т.31.-№31.-С.86-8.
28. Михеев, Г.Н., Красносельских, Т.В., Ястребов, В.В и др. Редкая форма поражения ладоней и подошв при красном плоском лишае/Г.Н. Михеев, Т.В. Красносельских и др.// Вестн. Дерматол.-2014.-№6.-С.136-43.
29. Молочков, А.В., Молочков, В.А., Кильдюшевский, А.В. и др. Новый иммунологический метод экстракорпоральной фотохимиотерапии в лечении ограниченной склеродермии/ А.В. Молочков, В.А.Молочков и др.// Рос. Журн. Кожн. и Венер. Бол.- 2015.- Т.18.- №3.-С. 13-6.
30. Молочков, В.А., Кильдюшевский, А.В., Карзанов, О.В. и др. Клинико-иммунологические аспекты экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатическом артрите./В.А. Молочков, А.В. Кильдюшевский и др.//Тер. Архив-2012г.-Т.84.-№10.- С.69-74.
31. Молочков, В.А., Прокофьев, А.А., Переверзева, О.Э и др. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая/ В.А. Молочков, А.А. Прокофьев и др.// Рос. Журн. Кожн. и Венер. Бол.-2011.-№1.-С.30-6.
32. Насонов, Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии/Е.Л. Насонов.//РМЖ.-2000.-Т.8.-№9.-с.372-6.
33. Орехова, Л.Ю., Силикина, Э.С., Демченко, Т.В. и др. Особенности клинических проявлений патологии слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом/Л.Ю. Орехова, Э.С. Силикина и др.// Пародонтология.-2003.-№4.-С.14-7.
34. Осипова, Т.Л., Хвонникова Л.В., Георгиева О.А. Эффективность применения коллагенсодержащих препаратов, лечебных паст и пробиотика в комплексном лечении эрозивно-язвенного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Т.Д. Осипова, Л.В. Хвонникова и др. //Естеств. и Техн. Науки.-2012.-Т60.-№4-С.157-62.

35. Патрушева, М.С., Родькина, В.В., Бекеева Л.Ю. и др. Комплексное лечение больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая. /М.С. Патрушева, В.В. Родькина и др.// Волгогр. Научн.-Мед. Журн.-2014.-Т.41.- №1.-С.50-2.
36. Перламутров, Ю.Н., Ольховская, К.Б., Сазонова, М.А. Возможности использования фотодинамической терапии в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая и вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта./ Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская,и др.// //Российский журнал кожных и венерических болезней. -2017-№2.- С.55.
37. Перламутров, Ю.Н., Цыганков, Б.Д., Алатуни, Э.А. Терапия пациенток с глоссалгией и красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта с учетом психоэмоционального статуса./ Ю.Н.Перламутров, Б.Д.Цыганков,и др.//Врач-аспирант науч. Практ. Журн.-2015.-Т.70.-№3.2.-С. 293-8.
38. Петрова, Л.В. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта./Л.В. Петрова.// Рос. Журн. Кожн. Вен. Бол.-2002.-№3.-С.28-31.
39. Питерская Н.В., Рукавишникова Л.И., Радышевская Т.Н. и др. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением лазеротерапии в сочетании с препаратом «Холисал-гель»/ Н.В. Питерская, Л.И. Рукавишникова и др.// Вестн. Волгоград. Гос. Мед. Универ.-2013.-Т.2.-№46-С.118-20.
40. Позднякова, А.А., Гилева О.С., Либик Т.В. и др. Особенности клинической симптоматики заболеваний слизистой оболочки полости рта и влияние ксеростомического симптома на стоматологические показатели качества жизни /А.А.Позднякова, О.С.Гилева и др. //Совр. Пробл. Науки и Обр.-2013.-№2.-С.77.
41. Потеекаев, Н.Н., Круглова, Л.С., Федотова, К.Ю. и др. Красный плоский лишай в составе синдромов: случаи из практики./Н.Н. Потеекаев, Л.С. Круглова и др.// Клин. Дерм. и Вен.-2016.-№3.-С.17-23.
42. Ронь Г.И., Акмалова Г.М., Емельянова И.В. Оценка клинической эффективности новой композиции тизоля с триамциналоном в комплексном лечении паци-

- ентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта. / Г.И. Ронь, Г.М. Акмалова и др. // Стоматол.-2015.-№2.-С. 13–6.
43. Сапаров, Г.А. Иммунокорректирующая терапия красного плоского лишая слизистой полости рта /Г.А. Сапаров.// Наука и Здравоохранение.-2014.-№1.-С.96-8.
44. Седова, Л.А., Перламутров, Ю.Н., Терещенко, А.В., Ольховская К.Б. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта /Л.А. Седова, Ю.Н.Перламутров и др. //Вестн. Дерматол. Венерол.-2012.-№6-С.56-9.
45. Седова, Л.А., Перламутров, Ю.Н., Корсунская И.М. Антиоксидантная терапия в сравнении с традиционными методами лечения при экссудативно-гиперемической форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта //Л.А. Седова, Ю.Н.Перламутров и др./ Стоматол. для всех.-2014.-№1.-С.6-10.
46. Сирак, А.Г., Ханова, С.А. Морфофункциональные особенности строения слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае /А.Г. Сирак, С.А. Ханова.//Фунд.Исслед.-2014.-№2-С.163-7.
47. Сирак, С.В., Ханова, С.А., Сирак, А.Г. Возможности местной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: клинические и биохимические аспекты. /А.Г. Сирак, С.А. Ханова и др.// Совр. Пробл. Науки и Обр.-2014.- № 3.- С.457.
48. Слесаренко, Н. А., Утц, С. Р., Артемина, Е. М. и др. Коморбидность при красном плоском лишае /Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц и др.// Клини. Дерм. и Венерол.-2014.- № 5.-С.4–10.
49. Слесаренко, Н.А., Утц, С.Р., Бакулев, А.Л. и др. Случай сочетанного шиповидного фолликулярного кератоза Кроккера-Адамсона, красного плоского лишая и синдрома Литтла-Лассауэра у юноши 17 лет/ Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц и др.//Вестн. Дерматол.-2014.-№4.-С.66-74.
50. Сурдина, Э.Д, Симбирцев, А.С., Кручина-Богданов И.В. и др. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: корреляционные отношения между показателями оксидативных изменений в слизистой оболочке и нарушениями жирно-

- кислотного состава крови больных. /Э.Д.Сурдина, А.С.Симбирцев и др. //Вестн. Сев-Зап. Гос. Мед. Универ. им. И.И.Мечникова.-2016.-Т8.-№3.-С.62-8.
51. Сурдина, Э.Д, Симбирцев, А.С., Силин, А.В. и др. Взаимосвязь между формой красного плоского лишая, степенью оксидативных нарушений в слизистой оболочке рта и тяжестью заболеваний гепатобилиарной системы./Э.Д.Сурдина, А.С.Симбирцев и др.// Инст. Стомат.-2014.-Т.65.-№4.-С48-51.
52. Уджуху, В.Ю., Короткий, Н.Г., Васильева, Е.С. и др. Клинико-иммунологические аспекты красного плоского лишая / В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий и др. //Российский журнал кожных и венерических болезней. -2015-№1.-С.18-21.
53. Хайретдинова, К.Ф., Юсупова, Л.А. Клинический случай кольцевидной формы красного плоского лишая./ К.Ф. Хайретдинова, Л.А. Юсупова.// Инновац. Техн. в Мед—2015.-Т.2.-№96-С.158-60.
54. Хайретдинова, К.Ф., Юсупова, Л.А. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая. / К.Ф. Хайретдинова, Л.А. Юсупова.//Лечащий врач.-2015.-№7.-С.61-5.
55. Ханова, С.А., Сирак, С.В., Быков, И.М. и др. Клинико-биохимические аспекты местной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта./С. А. Ханова, С.В. Сирак и др.//Пародонтол.-2014.-Т.19.-№2-С.13-8.
56. Ханова, С.А, Сирак, С.В., Копылова, И.А. и др. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (практические рекомендации)/С.А. Ханова, С.В. Сирак и др.//Совр.Пробл.Наука и Обр.-2013.-№3.-С.177.
57. Харченко, Ю.А. Адекватная оценка боли - залог её успешного лечения./Ю.А.Харченко.// Universum: Мед. и Фармакол. Электрон. Научн. Журн.-2014.-Т.4.-№5.-18С.
58. Чуйкин, С.В., Акмалова, Г.М. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение. /С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова.//Казан. Мед. Журн.-2014.-№5.-С.680-7.
59. Чуйкин, С.В., Акмалова, Г.М., Чернышева, Н.Д. Аспекты использования кортикостероидов при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта./ С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова и др.// Фунд. Исслед.-2015.- № 1-5. С.1052-4.

60. Чуйкин, С.В., Акмалова, Г.М., Чернышева, Н.Д. Влияние дипроспана на клиническое течение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта./ С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова и др.//Пробл. Стоматол.-2015.-Т.11.-№ 5-6.-С.14-7.
61. Шакирова, А.В. Повышение эффективности лечения осложненных форм плоского лишая слизистой оболочки полости рта./А.В. Шакирова.//Здор. Демогр. Эколог. Финно-угор. Нар.-2015.-№3.-С.25-6.
62. Шакирова, А.В., Тарасова, Ю.Г., Злобина, О.А. и др. Эффективность различных топических кортикостероидных препаратов при лечении эрозивных форм плоского лишая./А.В. Шакирова, Ю.Г. Тарасова и др.// Совр. Пробл. Науки и Обр.-2015.-№2-1.-с.94
63. Шахнович, А.А., Шептилий, О.В., Ляшенко А.Ю. Влияние сочетанной фототерапии на уровень дефенсинов в сыворотке крови больных красным плоским лишаем./А.А. Шахнович, О.В. Шептий и др.//Физиотер. Бальнеол. и Реабил. - 2011.-№3.-С. 32-3.
64. Accurso, V.T., Warner, B.M., Knobloch, T.J. et al. Allelic imbalance in oral lichen planus and assessment of its classification as a premalignant condition. /B.T. Accurso, B.M. Warner et al.//Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.-2011.-Vol.112-№3.-P. 359-66.
65. Adamski, J., Kinard, T., Ipe, T. et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases./ J. Adamski, T. Kinard et al.// Transfus Apher Sci.-2015.-Vol.52.-№2.-P.171-82.
66. Aghahosseini, F., Arbabi-Kalati, F., Fashtami, L.A. et al. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report./F. Aghahosseini, F. Arbabi-Kalati et al.// Med Oral Patol Oral Cir Bucal.-2006.-Vol.11.-№2.-P.E126-9.
67. Agrawal, A., Shindell, E., Jordan, F. et al. UV radiation increases carcinogenic risks for oral tissues compared to skin./A.Agrawal, E.Shindell et al.// Photochem Photobiol.-2013.-Vol.89.-№5.-P.1193-8.

68. Al-Maweri, S.A., Kalakonda, B., Al-Soneidar W.A. et al. Efficacy of low-level laser therapy in management of symptomatic oral lichen planus: a systematic review./ S.A. Al-Maweri, B. Kalakonda et al.// *Lasers Med Sci.*-2017.-Vol.32.-№6.-P.1429-37.
69. Alhowaish, A.K., Dietrich, N., Onder, M. et al. Effectiveness of a 308-nm excimer laser in treatment of vitiligo: a review./ A.K. Alhowaish, N. Dietrich et al.// *Lasers Med Sci.*-2013.-Vol.28.-№3.-P.1035-41.
70. Alrashdan, M.S., Cirillo, N., McCullough, M. Oral lichen planus: a literature review and update./ M.S.Alrashdan, N.Cirillo. et al.// *Arch Dermatol Res.*-2016.-Vol.308.-№8.P.539-51.
71. Amanat, D., Ebrahimi, H., Zahedani, M.Z. et al. Comparing the effects of cryotherapy with nitrous oxide gas versus topical corticosteroids in the treatment of oral lichen planus./ D. Amanat, H. Ebrahimi et al. // *Indian J Dent Res.*-2014.-Vol.25.-№6.-P.711-6.
72. Atzmony, L., Reiter, O., Hodak, E.,et al. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis./L. Atzmony, O. Reiter et al. // *Am J Clin Dermatol.*-2016.-Vol.17.-№1.-P.11-22.
73. Arunkumar, S., Kalappanavar, A.N., Annigeri, R.G. et al. Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus./ S. Arunkumar, A.N Kalappanavar et al.// *Indian J Dent.*-2015.-Vol.6.-№1.-P.14-9.
74. Axell, T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population./T. Axell.// *Odontol Revy Suppl.*-1976.-Vol.36.-P.1-103.
75. Axell, T, Henriksen, B.M. Treatment of gingival lichen with free palatal grafts./T. Axell, B.M. Henriksen.//*J Oral Pathol Med.*-2007.-Vol.36.-№2.-P.105-9.
76. Badri, T., Kenani, N., Benmously, R. et al. Isolated genital annular lichen planus./T. Badri, N. Kenani et al.// *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.*-2011.-Vol.20.-№1.-P.31-3.
77. Baibergenova, A., Donovan, J.. Lichen planopilaris: update on pathogenesis and treatment./ A. Baibergenova, J. Donovan.// *Skinmed.*- 2013.-Vol.11.-№3.-P.161-5.

78. Bagan, J., Compilato, D., Paderni, C. et al. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review. / J. Bagan, D. Compilato et al. // *Curr Pharm Des.* 2012.-Vol.18.-№34.-P.5470-80.
79. Becherel, P.A., Bussel, A., Chosidow, O. et al. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. / P.A. Becherel, A. Bussel et al. // *Lancet.* 1998. Vol.351.-№9105.-P.805.
80. Berneburg, M., Herzinger, T., Rampf, J. et al. Efficacy of bath psoralen plus ultraviolet A (PUVA) vs. system PUVA in psoriasis: a prospective, open, randomized, multi-centre study. / M. Berneburg, T. Herzinger et al. // *Brit J Dermatol.*-2013.-Vol.169.-№3.-P.704-8.
81. Boyd, A.S., Neldner, K.H. Lichen planus. / A.S. Boyd, K.H. Neldner. // *J Am Acad Dermatol.*-1991.-Vol.25.-№4.-P.593-619.
82. Bradford, J., Fischer, G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. / J. Bradford, G. Fischer. // *J Low Genit Tract Dis.*-2013.-Vol.17.-№1.-P.28-32.
83. Buffon, R.B., Lisboa, A.P., Carvalho, F. et al. Vulvovaginal-gingival lichen planus-a rare or underreported syndrome? *Int J Dermatol.*-2009.-Vol.48.-№3.-P.322-4.
84. Bunker, C.B., Neill, S.M. The genital, perianal and umbilical regions. In: Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths C., editors. / C.B. Bunker, S.M. Neil. // *Rook's Textbook of Dermatology.* 8th ed./Ed. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2010-P.1-102;
85. Burgdorf, H., Plewig, G. Who described Civatte bodies? / H. Burgdorf, G. Plewig // *J Cutan Pathol.*-2014.-Vol.41.-№4.-P.340-6.
86. Canadas, N.G., Luna, P.C., Etcheverry, M.D. et al. Linear lichen planopilaris of the face. / N.G. Canadas, P.C. Luna et al. // *Dermatol Online J.*-2010.-Vol.16.-№7.-P.11.
87. Cerqueira, E.R., Valente, N., Sotto, M.N. et al. Comparative Analysis of Immunopathological Features of Lichen Planopilaris and Female Patients with Frontal Fibrosing Alopecia. / E.R. Cerqueira, N. Valente et al. // *International Journal of Trichology.*-2016.-Vol.8.-№4.-P.197-202.
88. Cevasco, N.C., Bergfeld, W.F., Remzi, B.K. et al. A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagno-

- sis, and treatment./ N.C. Cevasco, W.F. Bergfeld et al.// J Am Acad Dermatol.-2007.-Vol.57.-№1.-P.47-53.
89. Chakraborty, S., Chowdhury, J., De, A. et al. Generalized annular lichen planus with a unique morphology in a patient seropositive for HIV./ S. Chakraborty, J. Chowdhury// JAAD Case Rep.-2015.-Vol.1.-№5.-P.251-3.
90. Chau, L., Jabara, J.T., Lai, W. et al. Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. /L. Chau, J.T. Jabara et al.//Oral Oncol.-2017.-Vol.67.-P. 153-9.
91. Chiang, Y.Z., Tosti, A., Chaudhry, I.H. et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery./ Y.Z. Chiang, A. Tosti et al. // Br J Dermatol.-2012.-Vol.166.-№3.-P.666-70.
92. Cottoni, F., Ena, P., Tedde, G. et al. Lichen planus in children: a case report. /F. Cottoni, P. Ena et al.// Pediatr Dermatol.-1993.-Vol.10.-№2.-P.132-5.
93. Das, A., Mishra, V., Podder, I. et al. Linear lichen planus pigmentosus: a rare entity with an illusory presentation./A. Das, V. Mishra et al.// PigmentInt.-2014.-Vol.1.-№2.-P.:100-2.
94. Davarmanesh, M., Samsami Dehaghani, A., Deilami, Z. et al. Frequency of genital involvement in women with oral lichen planus in southern Iran./ M. Davarmanesh, A. Samsami Dehaghani et al.// Dermatol Res Pract.-2012.-Vol.2012.-ID:365230.-6p.
95. Deen, K., McMeniman, E. Mycophenolate mofetil in erosive genital lichen planus: a case and review of the literature. / K. Deen, E. McMeniman.//J Dermatol.- 2015.-Vol.42.-№3.-P.311-4.
96. Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods/ J. Krutmann et al.; Krutmann J., Honigsmann H., Elmes C.A. -2nd ed.-Springer-Verlag-Berlin,2009.-447P.
97. Dermatology Secrets Plus / J. E. Fitzpatrick et al.; Fitzpatrick, J. E. Morelli, J. G.-5th ed.-Elsevier,2015.- 544P.
98. Dillenburg, C.S., Martins, M.A., Munerato, M.C. et al. Efficacy of laser phototherapy in comparison topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial./C.S. Dillenburg, M.A. Martins et al.//J Biomed Opt.-2014.-Vol.19.-№6.Art.ID068002.-9P.

99. de Sousa, F.A., Paradella, T.C., Carvalho, Y.R. et al.. Comparative analysis of cell proliferation ratio in oral lichen planus, epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma./F.A. De Sousa, T.C. Paradella et al.// *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*-2009.-Vol.14.-№11.-P. e563-7.
100. de Sousa, F.A., Paradella, T.C., Carvalho, Y.R. et al. Immunohistochemical expression of PCNA, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and epithelial dysplasia./F.A. De Sousa, T.C. Paradella et al.// *J Oral Sci.*-2009.-Vol.51.-№1.-P.117-21.
101. Donovan, J.C. Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome in a patient with androgen insensitivity syndrome. /J.C. Donovan.//*Int J Dermatol.*-2016.-Vol.55.-№4.P.e211-2.
102. Du, Y., Li, H.. Expression of E-cadherin in oral lichen planus./Y, Du, H. Li.// *Exp Ther Med.*-2015.-Vol.10.-№4.-P.1544-8.
103. Edelson, R.L. Photopheresis: a clinically relevant immunobiologic response modifier./R.L.Edelson.// *Ann N Y Acad Sci.*-1991.-Vol.636.-P.154-64.
104. Elad, S., Epstein, J.B., von Bultzingslowen, I et al. Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions, a systematic review;Part II: miscellaneous agents./S. Elad, J.B. Epstein et al.// *Expert Opin Emerg Drugs.*-2011.-Vol.16.№1.P.183-202.
105. Elewa, R., Altenburg, A., Zouboulis, C.C. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy./ R. Elewa, A. Altenburg et al.// *Br J Dermatol.*-2011.-Vol.165.-№2.-P.441-3.
106. El Tawdy, A., Rashed, L. Downregulation of TLR-7 receptor in hepatic and non-hepatic patients with lichen planus./A. El Tawdy, L. Rashed.// *Int J Dermatol.*-2012.-Vol.51.-№7.-P.785-9.
107. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)- a simple practical measure for routine clinical use./A.Y. Finlay, G.K. Khan.// *Clin Exp Dermatol.*-1994.-Vol.19.P.210-6.
108. Fimiani, M., Di Renzo, M., Rubegni, P. Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease./M. Fimiani, M. Di Renzo et al.// *Br J Dermatol.*-2004.-Vol.150.№6.-P.1055-60.

109. Fitzpatrick, S.G., Hirsch, S.A., Gordon, S.C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review./ S.G. Fitzpatrick, S.A Hirsch et al.// J Am Dent Assoc.-2014.-Vol.145.-№1.-P.45-56.
110. Fitzpatrick, S.G., Honda, K.S., Sattar, A. et al. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma./ S.G. Fitzpatrick, K.S. Honda et al.// Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.-2014.- Vol.117.-№4.-P.511-20.
111. Florian, B., Angelika, J., Ernst, S.R. Successful treatment of palmoplantar nail lichen planus with cyclosporine./B. Florian, J. Angelika et al. // J Dtsch Dermatol Ges.-2014.-Vol.12.-№8.-P. 724-5.
112. Fornaini, C., Raybaud, H., Augros, C. et al. New clinical approach for use of Er: YAG laser in the surgical treatment of oral lichen planus: a report of two cases. / C. Fornaini, H. Raybaud et al.//Photomed Laser Surg.-2012.-Vol.30.-№4.-P.234-8.
113. Gaertner, E., Elstein W. Lichen planus pigmentosus-inversus: case report and review of an unusual entity./E. Gaetner, W. Elstein.//Dermatol Online J.-2012.-Vol.18.-№2.-P.11.
114. Ganguly, S., Jaykar, K.C. Twenty nail dystrophy in association with zosteriform lichen planus./ S. Ganguly, K.C. Jaykar // Indian J Dermatol.- 2012.-Vol.57.-№4.-P.329.
115. Gatzka, M., Scharffetter-Kochanek, K. T-cell plasticity in inflammatory skin diseases-the good, the bad, and the chameleons./M. Gatzka, K. Scharffetter-Kochanek et al.//J Dtsch Dermatol Ges.-2015.-Vol.13.-№7.-P.647-52.
116. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. J Am Coll Dent.-2014.-Vol.81.-№3.-P.14-8.
117. Ghosh, S., Kotne, S., Ananda Rao, P.B. et al. Squamous cell carcinoma developing in a cutaneous lichen planus lesion: a rare case./ S. Ghosh, S. Kotne et al.// Case Rep Dermatol Med. -2014.-Vol.2014.- Art.ID205638.-3P.

118. Gillenwater, A.M., Vigneswaran, N., Fatani, H. et al. Proliferative verrucous leukoplakia (PVL): a review of an elusive pathologic entity!/A.M. Gillenwater, N. Vigneswaran et al.//*Adv Anat Pathol.*-2013.-Vol.20-№6-P. 416-23.
119. Goldstein, A.T., Metz, A. Vulvar lichen planus./ A.T. Goldstein, A. Metz.//*Clin Obstet Gynecol.*-2005.-Vol.48.-№4.-P.818-23.
120. Goni Esarte, S., Arin Letamendia, A., Vila Costas, J.J. et al. Rituximab as rescue therapy in refractory esophageal lichen planus./ S. Goni Esarte, A. Arin Letamendia et al.//*Gastroenterol Hepatol.*-2013.-Vol.36.-№4.-P.264-7.
121. Gorouhi, F., Davari, P., Fazel, N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis./F. Gorouhi, P. Davari et al.//*ScientificWorldJournal.*-2014.-Vol.2014.-Art.ID742826.-22P.
122. Grinspan, D. Enfermedades adquiridas cutáneomucosas. In: Grinspan D. editors. /D. Grinspan.//*Enfermedades de la boca.* Buenos Aires: Editorial Mundi SACIF.- 1977.-P.1385-93.
123. Gupta, L.K., Garg, A., Khare, A.K. et al. Lichen planus presenting as erythroderma./L.K. Gupta, A. Garg, at al.//*Indian J Dermatol Venereol Leprol.*-2012.-Vol.78.-№3.-P.409.
124. Gupta, S., Gupta, S., Thomas, M. et al. Unilateral lichen planus along the lines of Blaschko: a rare clinical presentation./S. Gupta, S. Gupta et al.//*Acta Med Indones.*-2012.-Vol.44.-№2.-P.163-4.
125. Gutte, R.M. Acrosyringial lichen planus of palm./R.M. Gutte.//*Indian J Dermatol Venereol Leprol.*-2012.-Vol.78.-№4.P.521.
126. Guyot, A.D., Farhi, D., Ingen-Housz-Oro, S. et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases./ A.D. Guyot, D. Farhi et al. // *Br J Dermatol.*-2007.-Vol.156.-№3.-P.553-6.
127. Heelan, K., McAleer, M.A., Roche, L. et al. Intractable erosive lichen planus treated successfully with rituximab. / K. Heelan, M.A. McAleer et al. // *Br J Dermatol.*-2015.-Vol.172.-№2.-P.538-40.

128. Ho, V.C., Gupta, A.K., Ellis, C.N. et al. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. /V.C. Ho, A.K. Gupta et al.// J Am Acad Dermatol.-1990.-Vol.22.-№1.-P.64-8.
129. Holmukhe, S., Gutte, R.M., Sirur, S. Letter: Isolated annular lichen planus of lower lip. / S. Holmukhe, R.M. Gutte et al.// Dermatol Online J.-2012.-Vol.18.-№2.-P.15.
130. Hunt, R., Chu, J., Patel, R. et al. Circumscribed lenticular anetoderma in an HIV-infected man with a history of syphilis and lichen planus. /R. Hunt, J. Chu. et al.//Dermatol Online J.-2011.-Vol.17.-№10.-P.2.
131. Iijima, W., Ohtani, H., Nakayama, T. et al. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. / W. Iijima, H. Ohtani et al. // Am J Pathol.-2003.-Vol.163.-№1.-P.261-8.
132. Ingafou, M., Leao, J.C., Porter, S.R. et al. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. /M. Ingafou, J.C. Leao et al.// Oral Dis.-2006.-Vol.12.-№5.-P.463-8.
133. Jajarm, H.H., Falaki, F., Sanatkhani, M. et al. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial. / H.H.Jajarm, F. Falaki et al.// Lasers Med Sci.-2015.-Vol.30.-№5.-P.1475-80.
134. Job, A.M., Kaimal, S. Lichen planus hypertrophicus of the vulva - a rare entity. /A.M. Job., S. Kaimal.//Int J STD AIDS.-2017. Vol.28.-№10.-P.1048-50.
135. Jung, Y.J., Lee, Y.H., Lee, S.Y. et al. A Case of Lichen Planus Pigmentosus-inversus in a Korean Patient. /Y.J. Jung, Y.H. Lee et al.// Ann Dermatol.-2011.-Vol.23.-№1.-P.61-3.
136. Kanwar, A.J., De, D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. /A.J. Kanwar, D. De.// J Eur Acad Dermatol Venereol.-2013.-Vol.27.-№3.-P.e410-3.

137. Karnik, P., Tekeste, Z., McCormick, T.S. et al. Hair follicle stem cell-specific PPARgamma deletion causes scarring alopecia. /P. Karnik Z. Tekeste et al.//J Invest Dermatol.-2009.-Vol.129.-№5.-P.1243-57.
138. Kassem, R., Yarom, N., Scope, A. et al. Treatment of erosive oral lichen planus with local ultraviolet B phototherapy./R.Kassem, N.Yarom et al.// J Am Acad Dermatol.-2012.-Vol.66.-№5.- P.761-6.
139. Kazancioglu, H.O., Erisen, M. Comparison of Low-Level Laser Therapy versus Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus./ H.O. Kazancioglu, M. Erisen.// Ann Dermatol.-2015.-Vol.27.-№5.-P.485-91.
140. Knackstedt, T.J., Collins, L.K., Li, Z. et al. Squamous cell carcinoma arising in hypertrophic lichen planus: a review and analysis of 38 cases./ T.J. Knackstedt, L.K. Collins et al.//Dermatol Surg.-2015.-Vol.41.-№12.-P.1411-8.
141. Kerensky, T.A., Gottlieb, A.B., Yaniv, S. et al. Etanercept: efficacy and safety for approved indications./ T.A. Kerensky, Gottlieb A.B. et al.// Expert Opin Drug Saf.-2012.-Vol.11.-№1.-P.121-39.
142. Knobler, R., Barr, M.L., Couriel, D.R. et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future./ R. Knobler, M.L. Barr et al.// J Am Acad Dermatol.-2009.-Vol.61.-№4.-P.652-65.
143. Koksall, A.S., Yildiz, H., Odemis, B. et al. Treatment of esophageal stricture due to lichen planus with intralesional corticosteroid injection. / A.S. Koksall, H. Yildiz et al. //Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.-2014.-Vol.24.-№1.-P.e32-4.
144. Kollner, K., Wimmershoff, M., Landthaler, M. et al. Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser-early preliminary results in eight patients./ K. Kollner, M. Wimmershoff et al.// Lasers Surg Med.-2003.-Vol.33.-№3.-P.158-60.
145. Koppelhus, U., Poulsen, J., Grunnet, N. et al. Cyclosporine and extracorporeal photopheresis are equipotent in treating severe atopic dermatitis:a randomized cross-over study comparing two efficient treatment modalities./ U. Koppelhus, J. Poulsen et al.// Front Med (Lausanne).-2014.-Vol.1.-P.33.
146. Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M. et al.IL-17 and Th17 Cells./ T. Korn, E. Bettelli et al.// Annu Rev Immunol.-2009.-Vol.27.-P.485-517.

147. Kozub, P., Simaljakova, M. Systemic therapy of psoriasis: methotrexate./P. Kozub, M. Simaljakova.// Bratisl Lek Listy.-2011.-Vol.112.-№7.-P.390-4.
148. Krasowska, D., Bogaczewicz, J., Chodorowska, G. Development of squamous cell carcinoma within lesions of cutaneous lichen planus./ D. Krasowska, J. Bogaczewicz et al. // Eur J Dermatol.-2007.-Vol.17-№5-P.447-8.
149. Krishnamurthy, S., Srinivasan, S. Lichen planus and nephrotic syndrome-- coincidence or causation?/ S. Krishnamurthy, S. Srinivasan //Indian Pediatr.-2012.-Vol.49.-№5.-P.421.
150. Laisuan, W., Wongsas, C., Dchapaphapeaktak, N. et al. Anaphylaxis following intrale-sional triamcinolone acetonide (Kenacort) injection. /W. Laisuan, C. Wongsas et al.//Asia Pac Allergy.-2017.-Vol.7.-№2.-P.115-8.
151. Lajevardi, V., Ghodsi, S.Z., Goodarzi, A. et al. Comparison of systemic mycophe-nolate mofetil with topical clobetasol in lichen planopilaris: a parallel-group, assessor-and analyst-blinded, randomized controlled trial./ V. Lajevardi, S.Z. Ghodsi et al.// Am J Clin Dermatol.-2015.-Vol.16.-№4.-P.303-11.
152. Lajevardi, V., Ghodsi, S.Z., Hallaji, Z. et al. Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate. / V. Lajevardi, S.Z. Ghodsi et al.//J Dtsch Dermatol Ges.-2016.-Vol.14.-№3.-P.286-93.
153. Lanfranchi-Tizeira, H.E., Aguas, S.C., Sano, S.M. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases./ H.E. Lanfranchi-Tizeira.,S.C. Aguas et al./ Med Oral. -2003.-Vol.8.-№1.-P.2-9.
154. Lee ,C.H., Wu, S.B., Hong, C.H. et al. Molecular Mechanisms of UV-Induced Apoptosis and Its Effects on Skin Residential Cells: The Implication in UV-Based Phototherapy./C.H. Lee, S.B. Wu et al.// Int J Mol Sci.-2013.-Vol.14.-№3.-P.6414-35.
155. Lehman, J.S., Tollefson, M.M., Gibson, L.E. Lichen planus./J.S. Lehman, M.M. Tollefson et al.// Int J Dermatol.-2009.-Vol.48.-№7.-P.682-94.
156. Liu, W.B., Sun, L.W., Yang, H.,et al. Treatment of oral lichen planus using 308-nm excimer laser./W.B. Liu, L.W. Sun et al.// Dermatol Ther.-2017.-Vol.30.-№5.-3P.

157. Lodi, G., Scully, C., Carrozzo, M. et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis./G.Lodi, C. Scully et al.// *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*-2005.-Vol.100.-№1.-P.40-51.
158. Lodi, G., Giuliani, M., Majorana, A. et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review./G. Lodi,M. Giuliani et al.//*Br J Dermatol.*-2004.-Vol.151.-№6.-P.1172-81.
159. Lospinoso, D.J., Fernelius, C., Edhegard, K.D. et al. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome: successful treatment with acitretin./ D.J. Lospinoso, C. Fernelius et al.// *Lupus.*-2013.-Vol.22.-№8.-P.851-4.
160. Lucchese, A., Dolci, A., Minervini, G. et al. Vulvovaginal gingival lichen planus: report of two cases and review of literature. /A. Lucchese, A. Dolci et al.//*Oral Implantol (Rome).*-2016.-Vol.9.-№2.-P.54-60.
161. Madnani, N. Vulvar lichen planus. In: Khopker U., Valia A., editors./N. Madnani.// *Lichen Planus*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2013. P. 116–22.
162. Malhotra, A.K., Khaitan, B.K., Sethuraman, G. et al. Betamethasone oral mini-pulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: A randomized comparative study./ A.K. Malhotra, B.K. Khaitan et al.// *J Am Acad Dermatol.*-2008.-Vol.58.-№4.-P. 596-602.
163. Manolache, L., Seceleanu-Petrescu, D., Benea, V. Lichen planus patients and stressful events./ L. Manolache, D. Seceleanu-Petrescu et al. // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2008.-Vol.22.-№26.-P.437-41.
164. Manousaridis, I., Manousaridis, K., Peitsch, W.K. et al. Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach./I. Manousaridis , K. Manousaridis et al.// *J Dtsch Dermatol Ges.*-2013.-Vol.11.-№10.P.981-91.
165. Maoz, K.B., Brenner, S. Lichen planus pemphigoides triggered by narrowband UVB, paracetamol, and ibuprofen, with autoantibodies to 130kDa antigen./K.B. Maoz, S. Brenner.// *Skinmed.*-2008.-Vol.7.-№1.-P.33-6.

166. Marable, D.R., Bowers, L.M., Stout, T.L. et al. Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen planus./ D.R. Marable, L.M. Bowers et al.// Oral Dis.-2016.-Vol.22.-№2.-P.140-7.
167. Mazzarella, N., Femiano, F., Gombos, F. et al. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms./ N. Mazzarella, F. Femiano et al.// J Eur Acad Dermatol Venereol.-2006.-Vol.2.-№8.-P.953-7.
168. McAleer, M.A., Murphy, M., Bourke, J. Rituximab therapy for resistant erosive lichen planus and pyoderma gangrenosum: 19./M.A. McAleer, M. Murphy et al.//Br J Dermatol.-2010.-Vol.163.-№2.-P.445.
169. Metelitsa, A.I., Alster, T.S. Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: a review./ A.I. Metelitsa, T.S. Alster.// Dermatol Surg.-2010.-Vol.36.-№3.-P.299-306.
170. Montebugnoli, L., Farnedi, A., Marchetti, C. et al. High proliferative activity and chromosomal instability in oral lichen planus./ L. Montebugnoli, A. Farnedi et al.//Int J Oral Maxillofac Surg.-2006.-Vol.35.-№12.-P.1140-4.
171. Nuzzolo, P., Celentano, A., Bucci, P. et al. Lichen planus of the lips: an intermediate disease between the skin and mucosa? Retrospective clinical study and review of the literature. /P. Nuzzolo, A. Chelentano et al.//Int J Dermatol.-2016.-Vol.55.-№9.-P.e473-81.
172. Olson, M.A., Rogers, R.S. 3rd, Bruce, A.J. Oral lichen planus. /M.A. Olson, R.S. Rogers 3rd et al.// Clin Dermatol.-2016.-Vol.34.-№4.-p.495-504.
173. Olszewska, M., Banka-Wrona, A., Skrok, A. et al. Vulvovaginal-gingival Lichen Planus: Association with Lichen Planopilaris and Stratified Epithelium-specific Anti-nuclear Antibodies./ M. Olszewska, A. Banka-Wrona et al.//Acta Derm Venereol.-2016.-Vol.96.-№1.-P.92-6.
174. Pai, K., Pai, S. Zosteriform lichen planus: case report of a rare variant of lichen planus./K. Pai, S. Pai// Our Dermatol Online.-2013.-Vol.4.-№2.-P.183-4.
175. Pathirana, D., Ormerod, A.D., Saiag, P. et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris./ D. Pathirana, A.D.Ormerod et al. // J Eur Acad Dermatol Venereol.-2009.-Vol.23 Suppl.2:1.-P.70.

176. Pakfetrat, A., Delavarian, Z., Falaki, F. et al. The effect of pimecrolimus cream 1% compared with triamcinolone acetonide paste in treatment of atrophic-erosive oral lichen planus./ A. Pakfetrat, Z. Delavarian et al. // Iran J Otorhinolaryngol.-2015.-Vol.27.-№79.-P.119-26.
177. Pakfetrat, A., Falaki, F., Ahrari, F. et al. Removal of refractory erosive-atrophic lichen planus by the CO2 laser./ A. Pakfetrat, F. Falaki et al. // Oral Health Dent Manag.-2014.-Vol.13.-№3.-P.595-9.
178. Park, K.K., Liao, W., Murase, J.E. A review of monochromatic excimer light in vitiligo. /K.K. Park, W. Liao et al.//Br J.Dermatol.-2012.-Vol.167.-№3.P.468-78.
179. Patil, A., Prasad, S., Ashok, L. et al. Oral bullous lichen planus: Case report and review of management./A. Patil, S. Prasad et al.// Contemp Clin Dent.-2012.-Vol.3.-№3.-P.344-8.
180. Pigatti, F.M., Taveira, L.A., Soares, C.T. Immunohistochemical expression of Bcl-2 and Ki-67 in oral lichen planus and leukoplakia with different degrees of dysplasia./F.M. Pigatti, L.A. Taveira et al.//Int J Dermatol.-2015.-Vol.54.-№2.-P.150-5.
181. Pinas, L., Garcia-Garcia, A., Pérez-Sayans, M.,et al. The use of topical corticosteroides in the treatment of oral lichen planus in Spain: A national survey./ L. Pinas, A. Garcia-Garcia et al.// Med Oral Patol Oral Cir Bucal.-2017.-Vol.22.-№3.-P.e264-e269.
182. Podboy, A., Sunjaya, D., Smyrk, T.C. et al. Oesophageal lichen planus: the efficacy of topical steroid-based therapies. /A. Podboy, D. Suniaya et al.// Aliment Pharmacol Ther.- 2017.-Vol.45.-№2.-P. 310-8.
183. Polderman, M.C., Wintzen, M., van Leeuwen, R.L. et al. Ultraviolet A1 in the treatment of generalized lichen planus: a report of 4 cases./M.C.Polderman, M. Wintzen et al.// J Am Acad Dermatol.-2004.-Vol.50.-№4.-P.646-7.
184. Qari, H., Villasante, C., Richert, J. et al. The diagnostic challenges of separating chronic ulcerative stomatitis from oral lichen planus./H. Qari, C. Villasante et al.// Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.-2015.- Vol.120.-№5.-P.622-7.
185. Rallis, E., Liakopoulou, A., Christodoulopoulos, C. et al. Successful treatment of bullous lichen planus with acitretin monotherapy. Review of treatment options for

- bullous lichen planus and case report./E. Rallis, A. Liakopoulou //J Dermatol Case Rep.-2016.-Vol.10.-№4.-P.62-4.
186. Romero, W., Giesen, L., Navajas-Galimany, L., et al. Erosive lichen planus: a therapeutic challenge./W. Romero, L. Giesten et al.//An Bras Dermatol.-2016.-Vol.91.-№1.-P.84-6.
187. Rosa, E.A., Lia, E.N., Macedo, S.B. et al. In situ carcinoma developed over oral lichen planus: a case report with analysis of BUB3, p16, p53, Ki67 and SOX4 expression./E.A. Rosa, E.N. Lia et al.// J Appl Oral Sci.-2015.-Vol.23.-№4.-P.442-7.
188. Sanchez, A.R., Rogers, R.S. 3rd, Sheridan, P.J. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity./A.R.Sanchez, R.S. Rogers 3rd et al.// Int J Dermatol.-2004.- Vol.43.-№10.-P.709-15.
189. Scardina, G.A., Messina, P., Carini, F. et al. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. / G.A. Scardina, P. Messina et al.//Int J Oral Maxillofac Surg.-2006.-Vol.35.- №1.-P.67-71.
190. Schmitz, L., Gambichler, T., Dirschka, T. High-dose UVA-1 laser therapy of palmoplantar lichen planus./L. Schmitz, T. Gambichler et al.// J Dtsch Dermatol Ges.-2016.-Vol.14.-№1.-P.74-6.
191. Seo, J.K., Lee, H.J., Lee, D. et al. A case of linear lichen planus pigmentosus./J.K. Seo, H.J. Lee et al.// Ann Dermatol. 2010 Aug;22(3):323-5.
192. Seyhan, M., Ozcan, H., Sahin, I. et al. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus./ M. Seyhan, H. Ozcan et al.// Diabetes Res Clin Pract.-2007.-Vol.77.-№2.-P.198-202.
193. Shetty, R., Lamba, S., Gulur, A. et al. Carcinoma in cutaneous lichen planus./R. Shetty, S. Lamba et al.// Our Dermatology Online.-2013.-Vol.4.-№1.-P.75-7.
194. Shimada, H., Shono, T., Sakai, T. et al. Lichen planus pemphigoides concomitant with rectal adenocarcinoma: fortuitous or a true association?/H. Shimada, T. Shono et al.// Eur J Dermatol.-2015.-Vol.25.-№5.-P.501-3.

195. Shiohara, T., Kano, Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V., editors./T. Shiohara et al.// *Dermatology*. 3rd ed. London: Mosby Elsevier.-2012.-P. 183–96.
196. Simpson, R.C., Littlewood, S.M., Cooper, S.M. et al. Real-life experience of managing vulval erosive lichen planus: a case-based review and U.K. multicentre case note audit. /R.C. Simpson, S.M. Littlewood et al.//*Br J Dermatol*.- 2012.- Vol.167.-№1.-P. 85-91.
197. Solak, B., Sevimli Dikicier, B., Erdem, T. Narrow band ultraviolet B for the treatment of generalized lichen planus./B. Solak, B. Sevimli Dikicier. Et al. // *Cutan Ocul Toxicol*.-2016.-Vol.35.-№3.-P.190-3.
198. Soria de Gonzalez, A., Ansonnaud, A.M., Wierna, A.I. et al. Liquen plano oral, carcinoma de celulas escamosas y carcinoma verrugoso de Ackerman: reporte de un caso./ A. Soria de Gonzalez, A.M. Ansonnaud et al.// *Acta odontológica venezolana*.-2006.-Vol.44.-№3.-P.376-379
199. Sridevi, U., Jain, A., Nagalaxmi, V. et al.Expression of E-cadherin in normal oral mucosa, in oral precancerous lesions and in oral carcinomas. /U. Sridevi, A. Jain et al.// *Eur J Dent*.-2015.-Vol.9.-№3.-P.364-72.
200. Stein, P., Brun, A., Zaidi, H. et al. Successful treatment of a persistent esophageal lichen planus stricture with a fully covered metal stent./P. Stein, A. Brun et al.// *ACG Case Rep J*.-2016.-Vol.3-№2-P.98-100.
201. Stern, R.S. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. /R.S. Stern.// *J Am Acad Dermatol*.-2012.-Vol.66.-№4.-P.553-62.
202. Szodoray, P., Papp, G., Nakken, B. et al. The molecular and clinical rationale of extracorporeal photochemotherapy in autoimmune diseases, malignancies and transplantation./P. Szodoray, G. Papp et al.//*Autoimmun Rev*.-2010.-Vol.9.-№6.-P.459-64.
203. Taghavi Zenouz, A., Mehdipour, M., Attaran, R. et al. Squamous cell carcinoma arising from an oral lichenoid lesion: a case report. /A. Taghavi Zenouz, M. Mehdipour et al.//*J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*.-2012.-Vol.6-№1-P. 29-32.

204. Theodosiou, G., Papageorgiou, M., Vakirlis, E. et al. Successful treatment of hypertrophic lichen planus with betamethasone under occlusion and TCA-peelings./ G. Theodosiou, M. Papageorgiou et al.// *Dermatol Ther.*-2016.-Vol.29.-№5.-P.338-340.
205. Thieme clinical companions Dermatology/ W.Sterry et al.; Sterry W., Pays R., Burgdorf W. .-1st ed.- – Tyitme,2006.-772P.
206. Thongprasom, K., Dhanuthai, K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review./ K. Thongprasom, K. Dhanuthai.//*J Oral Sci.*-2008.-Vol.50.-№4.-P.377-85.
207. Tian, H., Cronstein, B.N. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. /H. Tian, B.N. Cronstein.//*Bull NYU Hosp Jt Dis.*-2007.-Vol.65.-№3.-P.168-73.
208. Torti, D.C., Jorizzo, J.L., McCarty, M.A. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy./ D.C. Torti, J.L. Jorizzo et al.// *Arch Dermatol.*-2007.- Vol.143.- №4.- P.511-5.
209. Trehan, M., Taylor, C.R. Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus./M. Trehan, C.R. Taylor.// *Arch Dermatol.*2004.-Vol.140.-№4.P.415-20.
210. Usatine, R.P., Tinitigan, M. Diagnosis and treatment of lichen planus./R.P. Usatine, M. Tinitigan.// *Am Fam Physician.*-2011.-Vol.84-№1.-P.53-60.
211. Verma, P., Pandhi, D. Topical Tacrolimus and Oral Dapsone Combination Regimen in Lichen Planus Pigmentosus. /P. Verma, D. Pandhi.//*Skinmed.*-2015.- Vol.13.- №5.- P.351-4.
212. Vogt, T. Papular and Lichenoid Diseases. In: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. eds. *Braun-Falco`s Dermatology/ eds.* -3rded.- Springer,2009.- P. 527-40.
213. Vohra, S., Singal, A., Sharma, S.B. Clinical and serological efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus: a prospective randomized controlled trial./S. Vohra, A. Singal et al.// *Int J Dermatol.*-2016.-Vol.55.-№1.-P.101-5.
214. von Zeidler, S.V., de Souza Botelho, T., Mendonca, E.F. et al. E-cadherin as a potential biomarker of malignant transformation in oral leukoplakia: a retrospective cohort study./S.V. von Zeidler, T. de Souza Botelho et al.// *BMC Cancer.*-2014.-№14.- P.:972-9.

215. Wagner, G., Rose, C., Sachse, M.M. Clinical variants of lichen planus./G. Wagner, C. Rose et al.// J Dtsch Dermatol Ges.-2013.-Vol.11.-№4.-P.309-19.
216. Webber, N.K., Setterfield, J.F., Lewis, F.M. et al. Lacrimal canalicular duct scarring in patients with lichen planus./N.K. Webber, J.F. Setterfield et al.// Arch Dermatol.-2012.-Vol.148.-№2.-P.224-7.
217. Weston, G., Payette, M. Update on lichen planus and its clinical variants./G. Weston, M. Payette.// Int J Womens Dermatol.-2015.-Vol.1.-№3.-P.140-9.
218. Yahiro, C., Oka, M., Fukunaga, A. et al. Mucosal lichen sclerosus/lichen planus overlap syndrome with cutaneous lesions of lichen sclerosus./C. Yahiro, M. Oka et al.// Eur J Dermatol.-2016.-Vol.26.-№2.-P.204-5.
219. Ynson, M.L., Forouhar, F., Vaziri, H. Case report and review of esophageal lichen planus treated with fluticasone. /M.L. Ynson, F. Forouhar et al.//World J Gastroenterol.-2013.-Vol.19.-№10.-P.1652-6.
220. Yogesh, T., Narayan, T., Shreedhar, B. et al. The expression of E-cadherin and cathepsin-D in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma: A comparative analysis between immunohistochemistry and routine histopathology./T. Yogesh, T. Narayan et al.// J Oral Maxillofac Pathol.-2011.-Vol.15.-№3.-P.288-94.
221. Zaraa, I., Mahfoudh, A., Sellami, M.K. et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. /I. Zaraa, A. Mahfoudh et al.//Int J Dermatol.-2013.-Vol.52.-№3.-P. 406-12.
222. Zayour, M., Lazova, R. Pseudoepitheliomatous hyperplasia: a review./M. Zayour, R.Lazova.// Am J Dermatopathol.-2011.-Vol.33.-№2.-P.112-22; quiz 123-6.
223. Zhang, J., Zhou, G., Du, G.F. et al. Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus./J.Zhang, G. Zhou et al.// J Oral Pathol Med.-2011.-Vol.40.-№7.-P.521-4.
224. Zindanci, I., Kavala, M., Zenginkinet, T. et al. Condyloma accuminata-like hypertrophic lichen planus./ I. Zindanci, M. Kavala et al. // Eur J Dermatol.-2010.-Vol.20.-№3.-P.416-7.

225. Zvidi, I., Geller, A., Gal, E. et al. Malignant transformation of esophageal lichen planus./I.Zvidi, A.Geller et al.// Isr Med Assoc J.-2012.-Vol.14.-№.6-P.395-6.