

Т.В.Святенко

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: пігментна форма червоного плоского лишая, гістологічна картина, імуногістохімічні особливості.

Надійшла: 14.08.2008

Прийнята: 18.09.2008

УДК 616.516-021

ПІГМЕНТНА ФОРМА ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЮ: КЛІНІКО-ГІСТОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ

Резюме. У статті описано результати власних спостережень за хворими пігментною формою червоного плоского лишая, яка вважається атиповою формою ураження шкіри та слизових оболонок. Сучасні методи дослідження дозволили автору з нових позицій підійти до вивчення пігментного червоного плоского лишая та визначити роль тканинних та органних змін у патогенезі дерматозу. Автором вивчено клінічні, патоморфологічні та імуногістохімічні особливості пігментного червоного плоского лишая. Під спостереженням знаходилося 10 хворих пігментною формою ЧПЛ. Аналіз результатів проведених морфологічних досліджень біопатів ураженої шкіри виявив порушення процесів кератинізації, дистрофічними та проліферативними змінами в епідермісі, запальними змінами у дермі, наявністю окрім лімфоцитів елементів численних меланофагів зі значним вмістом пігменту в цитоплазмі. При проведенні імуногістохімічного дослідження автором отримано наступні дані: значна кількість CD68+ клітин макрофагального ряду у зоні виразної інфільтрації дерми, типовий гранулярний цитоплазматичний характер забарвлення. На підставі проведених досліджень можна стверджувати, що діагностика пігментної форми ЧПЛ, яка відрізняється клінічним поліморфізмом, повинна базуватися на комплексному вивченні макро- та мікроскопічної картини ураження з урахуванням індивідуальних особливостей дерматозу, що дозволить диференційовано підходити до питань призначення лікування.

Морфологія. – 2008. – Т. II, № 4. – С. 5-10.

© Т.В.Святенко, 2008

Svyatenko T.V. Pigmental form of the lichen planus: clinical-morphological parallels.

Summary. In article are described results of own supervision over patients pigmental by the form lichen ruber planus (LP) which is the atypical form of defeat of a skin and mucous membranes. Modern methods of research have allowed the author to approach from new positions to studying pigmental LP and to define a role tissue changes in pathogenesis of dermatosis. By the author it is studied clinical, pathomorphology and immunohistochemical features pigmental forms LP. Under supervision was 10 patients with pigmental form LP. The analysis of results of the lead morphological researches the amazed skin has revealed infringement of processes keratinisation, dystrophic and proliferation changes in epidermis, inflammatory changes in derma, presence except lymphohistiocytes elements, and numerous melanophags with the considerable maintenance of a pigment in cytoplasm. At carrying out immunohistochemical researches by the author it is obtained following data: Significant amount CD68 + cages macrophagals a number in a zone expressed infiltrations of derma, typical granular cytoplasmatic character of colouring. On the basis of the lead researches it is possible to approve, that diagnostics pigmental forms LP which differs clinical polymorphism, that should be based on complex studying macro-and microscopic picture of defeat in view of specific features dermatosis, that will allow different to approach to questions of purpose of treatment.

Key words: pigmental form of the lichen planus, histological picture, immunohistochemical features.

Qui bene dignoscit, bene curat!

Вступ

Незважаючи на те, що історія вивчення червоного плоского лишая нараховує більше 100 років, єдиної, яка б знайшла загальне визнання, гіпотези етіології й патогенезу цього захворювання поки не існує. У цей час червоний плоский лишай прийнято розглядати як мультифакторне захворювання, при якому ендогенні й екзогенні фактори, поряд з генетичними аномаліями, мо-

жуть відігравати визначну роль у формуванні й характері перебігу патологічного процесу. Червоний плоский лишай (ЧПЛ) має велику клінічну варіабельність форм, тривалості та важкості перебігу, що значно ускладнює верифікацію та диференційну діагностику хвороби.

На сьогодні вивчення проблеми червоного плоского лишая обумовлено перманентним зростанням рівня захворюваності (Свистунов І.В. та

співавт., 2004, Святенко Т.В., 2004), значною варіабельністю клінічного перебігу, розвитком атипичних форм дерматозу, резистентних до різних засобів терапії, що традиційно використовуються, зниженням якості життя хворих, зменшенням термінів ремісій, особливо при хронічних та атипичних формах. Тому, нам вважалося цікавим вивчення клінічних та гістологічних особливостей пігментної форми ЧПЛ (*lichen ruber pigmentosus*).

В європейських країнах її частота не перевищує 0,9 % (Parlak A.H. et al., 2004). Значно частіше пігментний ЧПЛ зустрічається в Південно-Східній Азії – у 20-30 % хворих (Кривошеев А.Б. и соавт., 2000; Kanwar A.J. et al., 2003; Parlak A.H. et al., 2004). У клінічній картині превалює інтенсивна пігментація, на тлі якої ледве помітні типові вузлові елементи. Колір ізольованих плям – темно-коричневий. Патогістологічно: окрім типових ознак червоного плоского лишая, спостерігають серед клітин інфільтрату значну кількість меланофорів із пігментом у цитоплазмі, на підставі яких і діагностується дана форма дерматозу (Кривошеев А.Б. и соавт., 2000). У 1938 році Nekam описав так званий чорний ЧПЛ (*lichen planus nigricans*). При відсутності вузлових елементів *lichen sine lichen* діагноз вельми складний, ураження шкіри нагадує меланодермію. Загалом, у процесі еволюції у ділянках пігментації виникають полігональні вузлики. Такий рідкий варіант ЧПЛ відрізняється від вторинної пігментації, що доволі часто зустрічається після регресу висипань при інших формах (бульозній, атрофічній, гіпертрофічній). Пігментний ЧПЛ може сполучатися з іншими атипичними його формами (Святенко Т.В., 2004). Існують повідомлення щодо пігментно-пемфігоїдної та склеродермоподібної серпігінуючої пігментної форми дерматозу. Не виключено, що клінічні особливості пігментної форми можуть бути обумовлені загальною токсичною реакцією організму. Існує також припущення, що патогенетичні механізми меланодермічних змін шкіри при пігментному ЧПЛ, можливо, пов'язані із певним комплексом ендокринно-обмінних порушень, в основі яких лежить багатопланова патологія внутрішніх органів (Кривошеев А.Б. и соавт., 2000; Святенко Т.В., 2005; 2006). З іншої точки зору, за даними А.Р.Подимової із співавт. (2002), із первинним біліарним цирозом печінки з існуючих шкірних уражень, де припускають імунний патогенез, найбільш часто асоціюється ЧПЛ.

Для ілюстрації додаємо власне спостереження:

Виписка із історії хвороби. Хвора Н., 47 років, мешканка міста Дніпропетровська звернулася на кафедру шкірних та венеричних хвороб ДДМА зі скаргами на висипання шкіри долонь, підшви, гомілок, живота та попереку, які супроводжувалися нестерпним свербінням. Рахує

себе хворою на протязі 6 місяців коли вперше звернула увагу на висип в області долонь. Початок захворювання ні з чим не пов'язує. Під час огляду: хвора астеничного типу, шкіра обличчя, тулуба і кінцівок субіктирична, тургор шкіри і її еластичність знижені, підвищена сухість шкіри. Патологічний шкірний процес має розповсюджений характер, локалізується на шкірі долонь, підшви, гомілок, живота, попереку, представляє собою рідкі полігональні, папульозні висипи на фоні інтенсивної пігментації, гіперпігментовані плями темно-коричневого кольору, позитивний симптом Кебнера на гомілках, ураження нігтів характеризується по типу оніхомадезиса – нігті на ногах на 1,2,4 – му пальцях відторгались в області заднього навколо нігтьового валика. За результатами клініко-гістологічного обстеження – червоний плоский лишай, пігментна форма, оніхомадезис. Зі сторони внутрішніх органів: в легенях – дихання везикулярне, хрипів не має, серцево-судинна система – тони ритмічні, шуми відсутні, при пальпації живіт м'який, відмічається болісність при пальпації в лівій половині і в навколо пупкової зоні, печінка – збільшена на 2-4 см, спленомегалія на 13-15 см при пальпації. Стул і діурез в нормі. Хвора була обстежена клініко-лабораторними методами. При обстеженні хворої в загальному аналізі крові: гемоглобін 112 г/л, лейкоцити $2,1 \times 10^9$ ШОЕ 10 мм/ч, еозинофіли – 2, паличкоядерні – 6, сегментоядерні – 27, лімфоцити – 45, моноцити – 10. При біохімічному дослідженні крові – білок – 79, білірубін – 12,5, тимолова проба – 12,5, холестерин – 5,4, АЛТ – 1,0, АСТ – 0,57, глюкоза – 5,7, мочевино – 6,7, креатинін – 91,2, лужна фосфатаза – 210. Імуноферментний аналіз – антитіла к HCV (IgM) – не виявлено, РНК вірусу гепатиту С – виявлена. В коагулограммі – фібриноген 7,88, 5 +, гематокрит – 42, протромбін – 91. РМП, реакція Вассермана – негативна. В анамнезі сечі – кількість 50,0 мл, колір – солом'яно-жовтий, питома вага 1010, реакція – кисла, білок – нема, цукор – нема, епітелій 2-3 в полі зору, лейкоцити 2-4 в полі зору, солі оксалати – небагато. Аналіз сечі за Нечипоренко – лейкоцитів 250. Мазок на флору із зів'я і носа – виявлено міцелій гриба. Копрограма – м'язові волокна, жирні кислоти - +++, йод - ++, кристали - +, трипальфосфати - +, яйця глистів – немає. Флюорографія - норма. ФГДС – стравохід – вільно прохідний, кардія – змикається цілком, у шлунку – гастрит з вогнищевою атрофією, пілорус замкнений, проходить вільно, ДПК деформована, незначний дуоденіт, має місце симптом „розсипаної манки”. В області ДПК жовчі немає і вона не надходить.

Висновок: гастрит з вогнищевою атрофією, деформація ДПК, незначний дуоденіт. УЗД органів черевної порожнини – висновок - ехо - ознаки цирозу печінки, хронічного панкреатиту, жовч-

нокам'яна хвороба, хронічного калькульозного холециститу, наявність незначної кількості вільної рідини, портальна гіпертензія. УЗД селезінки – ехо – ознаки спленомегалії, незначні дифузні зміни у структурі. ЕКГ – синусовий ритм. ЧСС – 85 за хвилину, знижено вольтаж загальних зубців. Виражені дифузні зміни в міокарді з порушенням процесів фази реполяризації. При обстеженні суміжних спеціалістів: висновок хірурга – пупочна грижа, необхідне планове оперативне втручання. висновок стоматолога: кандидомікозний глосит. Загальний клінічний діагноз за результатами обстежень – цироз печінки, асоційований з вірусним гепатитом С, мінімального ступеня активності фаза загострення. Спленомегалія, жовчнокам'яна хвороба, хронічний панкреатит, латентний перебіг, супутній діагноз – пупочна грижа, кандидомікозний глосит.

Хворій було призначено комплексне лікування червоного плоского лишая (дієта антигістамінними препаратами, імуностимулятори, антибактеріальні препарати) з призначенням Реамберіна за схемою: внутрішньовенно крапельно, 400 мл/добу, 1-а, 2-а інфузії через день, потім 2 рази на тиждень. Курс лікування 8 інфузій. В якості зовнішнього лікування хвора отримувала індиферентні засоби. На 5 добу лікування було відмічено клінічне покращення, появи свіжих висипань не виявлено, свербіж зменшився. На фоні проведеної терапії появу нових висипань і оновлення свербіжу не відмічалось. По ходу проведеного лікування було відмічено значне покращення на 18-й день терапії, хвора направлена до інфекціоніста для подальшого спостереження і лікування.

Як відомо, основними патоморфологічними ознаками типового ЧПЛ є гіперкератоз, стовщення зернистого шару, гранульоз, вакуольна дистрофія базального шару, дифузний стрічкоподібний інфільтрат у верхніх відділах дерми, що впритул примикає до епідермісу, нижня границя якого розмита клітинами інфільтрату. Акантоз із загостренням епідермальних відростків донизу, що створює враження пилки, гіперкератоз із ділянками паракератозу, збільшення рядів клітин зернистого шару (гранульоз), вакуольна дистрофія базальних клітин епідермісу, дифузний стрічкоподібний інфільтрат. Диференціальний діагноз проводять із псоріазом, рожевим лишаєм, папульозними сифілідами.

У зв'язку з розмаїттям клінічних варіантів ЧПЛ становить інтерес співставити клінічну і гістоморфологічну картину. У літературі не наводяться чіткі патоморфологічні диференційно-діагностичні ознаки та відсутні відомості про узагальнення гістоморфологічних змін при різних клінічних формах даного дерматозу. Сучасні методи дослідження дозволяють з нових позицій підійти до вивчення даного питання та визначити

роль тканинних та органних змін у патогенезі ЧПЛ.

Основна частина

Морфологічне дослідження біоптатів було проведене нами у 10 хворих з гіпертрофічною формою ЧПЛ. Патоморфологічне дослідження шкіри у ділянках ураження у хворих на пігментну форму ЧПЛ показало, що епідерміс знаходився у стані помірно виразного акантозу з подовженням епідермальних відростків, гіпер- та паракератозу.

Цитоплазма клітин зернистого шару містила інтенсивно зафарбовану гематоксиліном зернистість. Товща зернистого шару була варіабельною. Цитоплазма клітин шипуватого шару виявлялася набухлою, "мутною". У цитоплазмі клітин верхніх рядів шипуватого шару виявлено помірну кількість глікогену. У базальному шарі – вогнища вакуолізації епідермоцитів, іноді із розплавленням базальної мембрани та утворенням щілин під епідермісом (рис. 1а).

Межа базального шару в багатьох ділянках, особливо на вершинах епідермальних відростків, була нечіткою внаслідок проникнення клітин інфільтрату з дерми до епідермісу. Базальна мембрана здебільшого була нечіткою, кількість глікопротеїнів у її середині – знижена (рис. 1б). Сосочки дерми були набряклими, судини сосочкового шару – розширеними, їхні стінки – стовщеними із набряклим ендотелієм. У сосочковому шарі було розташовано смуговидний лімфогістіоцитарний інфільтрат, в якому визначалася велика кількість меланофагів, заповнених пігментом (рис. 1в). Меланофаги, навантажені пігментом, при вказаному різновиді ідентифікувалися в усіх полях зору, відтоді як при інфільтративних варіантах ЧПЛ меланофаги визначалися у незначній кількості. Колагенові волокна у ділянках інфільтратів були відсутні, а в інших відділах були розрихлені, містили знижену кількість нейтральних мукополісахаридів. Еластичні волокна були відсутні, хоча на вогнищах із незначною інфільтрацією виявлялися у вигляді обривків волокон.

Волосяні фолікули та потові залози у багатьох спостереженнях були атрофічними; клітини базального шару кореневих піхв – вакуолізовані, містили багато глікогену.

Таким чином, морфологічні зміни ураженої шкіри при пігментній формі ЧПЛ характеризувалися порушенням процесів кератинізації, дистрофічними та проліферативними змінами в епідермісі, запальними змінами у дермі, наявністю окрім лімфогістіоцитарних елементів численних меланофагів зі значним вмістом пігменту в цитоплазмі.

При проведенні імуногістохімічного дослідження з метою уточнення складу клітинного інфільтрату при пігментній формі ЧПЛ ми спостерігали типові мембранні (при використанні моноклональних антитіл (МАТ) до CD4, CD8,

CD20) та виразне гранулярне цитоплазматичне (при використанні МАТ до CD68, CD1a) забарвлення клітин інфільтрату (рис. 2 А-Д). Виходячи з морфологічних особливостей та характеру імунзабарвлення клітин Лангерганса (CD1a+) та

макрофагів (CD68+) ми визначали % у одиницях площини препарату, яку вони займають із використанням програми аналізу зображень Analysis 3.2 Pro.

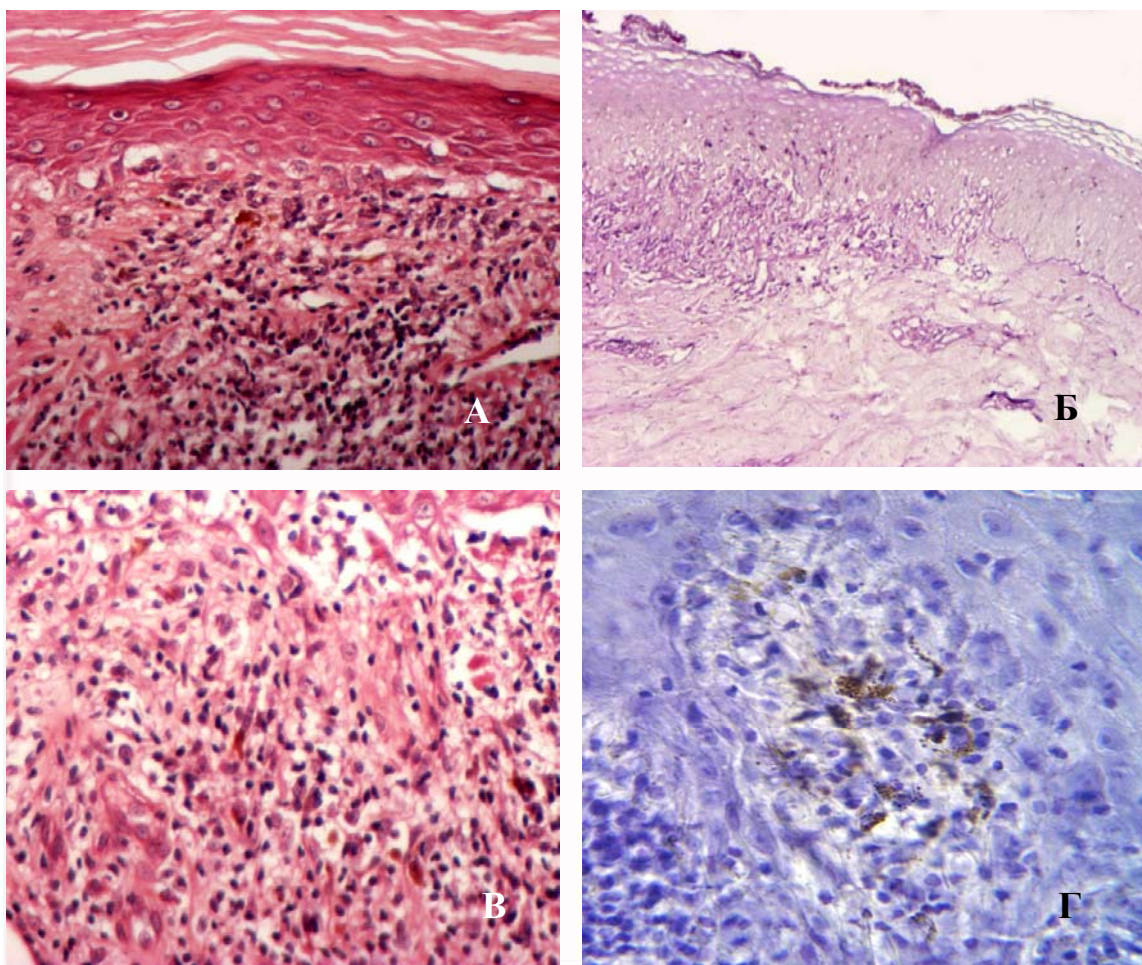


Рис. 1. Пігментна форма ЧПЛ. Забарвлення: А, В - гематоксиліном та еозином, Б - ШІК-реакція, Г – толуїдиновим синім. А, Б $\times 120$, В, Г $\times 400$.

А - вакуолізація базального шару епідермісу, формування субепідермальних щілин, дифузний інфільтрат у дермі з значною кількістю меланофагів; Б - відсутність базальної мембрани у місцях формування інфільтрату; В, Г - інфільтрат у дермі із значною кількістю меланофагів, потовщення стінок судин.

Ми також оцінили проліферативну активність клітин епідермісу за допомогою імуногістохімічного методу забарвлення із використанням МАТ до ядерного антигену проліферації (PCNA), що показало виразне позитивне ядерне забарвлення клітин епідермісу із переважною локалізацією імунопозитивних клітин у базальних відділах епідермісу та волосяних фолікулів, а також у зонах виразного акантозу. Більшість клітин інфільтрату також демонстрували виразну експресію PCNA.

При проведенні імуногістохімічного дослідження автором отримано наступні дані: значна кількість CD68+ клітин макрофагального ряду у зоні виразної інфільтрації дерми, типовий грану-

лярний цитоплазматичний характер забарвлення.

У результаті проведеного дослідження нами встановлено чіткий взаємозв'язок між різними компонентами імунної відповіді у вогнищах ураження шкіри при пігментній формі ЧПЛ. Знайдені та зафіксовані розбіжності у клітинному складі інфільтратів, зокрема співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів, наявність або відсутність В-клітин, кількість клітин Лангерганса в епідермісі та макрофагів у зонах виразної інфільтрації дерми свідчать на користь того, що при різних формах даного дерматозу послідовне включення даних клітин у процес розвитку імунної відповіді, а також саме характер імунної відповіді є варіабельним. Найбільш ймовірно, що

саме це й визначає розвиток тієї або іншої форми клінічного перебігу ЧПЛ у конкретного хворого

з усіма її характерними морфологічними проявами.

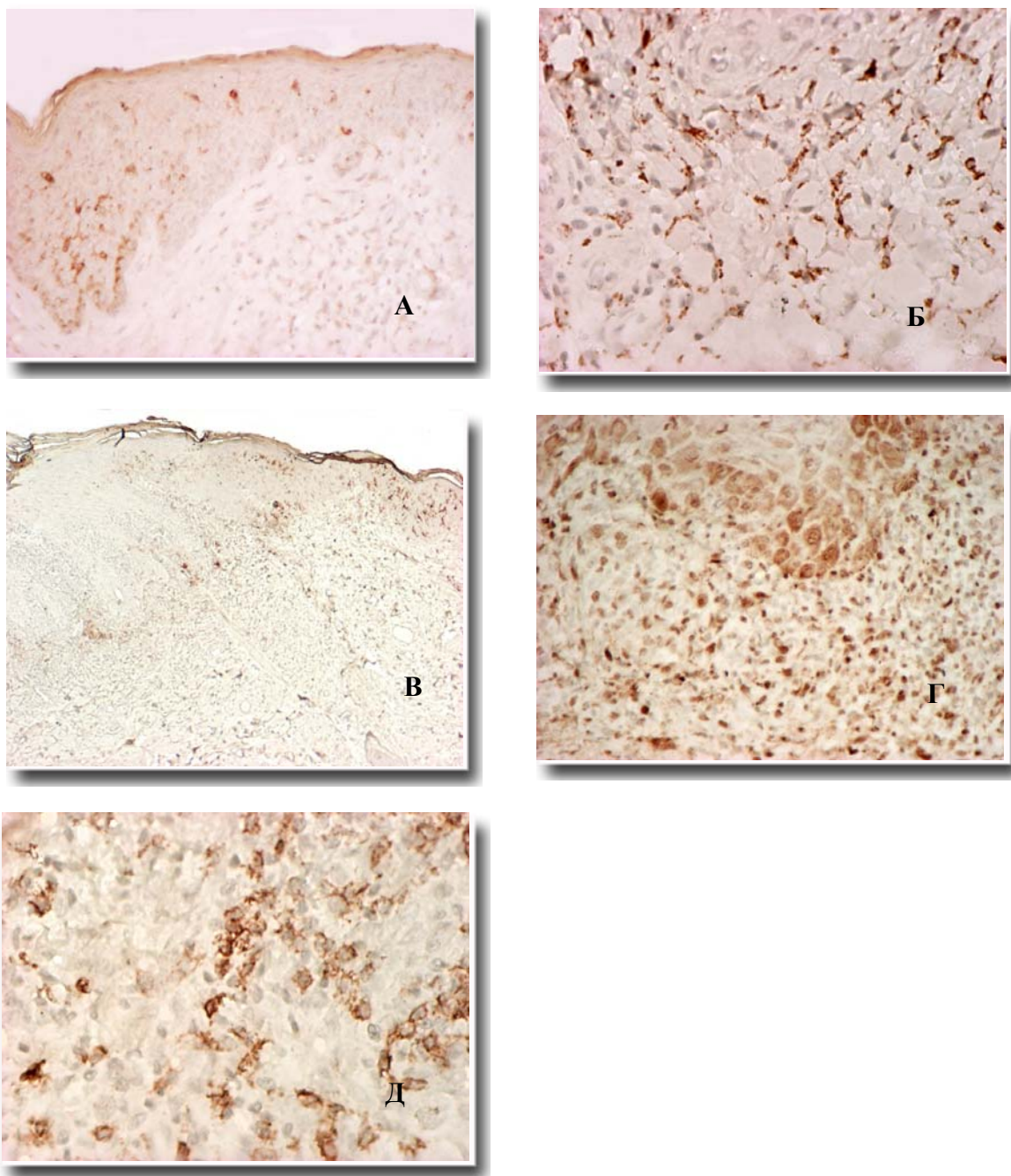


Рис. 2. Імуногістохімічне забарвлення із моноклональними антитілами до А, В – CD1a, Б – CD68, Г – PCNA, Д – CD20.

А - типова форма ЧПЛ: значна кількість клітин Лангерганса у базальних відділах епідермісу; Б - пігментна форма ЧПЛ: значна кількість CD68+ клітин макрофагального ряду у зоні виразної інфільтрації дерми; В - гіпертрофічна форма ЧПЛ: відсутність імунозабарвлення у зонах виразного акантозу епідермісу; Г - виразна експресія ядерного антигену проліферації клітинами інфільтрату; Д - значна кількість В-лімфоцитів у інфільтраті.

Таким чином, діагностика розглянутого захворювання шкіри, яке відрізняється великим клінічним поліморфізмом, наявністю атипичних форм, що значною мірою ускладнює діагностику, має базуватися на комплексному вивченні макро- та мікроскопічної картини ураження з

урахуванням індивідуальних особливостей дерматозу. Диференціальна діагностика різних форм дерматозу має велике практичне значення. Оскільки патогенетичні особливості виникнення тих чи інших морфологічних проявів – різні, можна стверджувати, що і тактика лікування та ведення

таких пацієнтів також повинні відрізнятися.

Висновки

1. На підставі проведених досліджень можна стверджувати, що діагностика пігментної форми ЧПЛ, яка відрізняється великим клінічним поліморфізмом, що ускладнює верифікацію, повинна базуватися на комплексному вивченні макро- та мікроскопічної картини ураження з урахуванням індивідуальних особливостей дерматозу.

2. Диференціальна діагностика пігментної форми дерматозу має велике практичне значення. Оскільки патогенетичні особливості виникнення тих чи інших морфологічних проявів різні, можна припустити, що тактика лікування та ведення таких пацієнтів повинні відрізнятися від тактики ведення пацієнтів із типовою та іншими формами ЧПЛ.

Літературні джерела

Кривошеев А. Б. Пигментный красный плоский лишай: к вопросу дифференциальной диагностики / А. Б. Кривошеев, Б. Н. Кривошеев, М. Н. Ермаков // Рос. журн. кожных и венерических болезней. - 2000. - № 6. - С.18-22.

Подимова А. Р. Красный плоский лишай: Метод. рекомендации / А. Р. Подимова, И. Б. Трофимова. - М., 2002. - 50 с.

Свистунов І. В. Аналіз результатів госпіталізації хворих на псоріаз та червоний плоский лишай у МКШВД №1 м.Донецька за 10 років (1994-2003) / І. В. Свистунов, В. М. Романенко, Н. Н. Тарануха // Дерматол., косметол., венерол., сексопатология. - 2004. - № 1-2. - С. 91-95.

Святенко Т. В. Вірусні гепатити як тригерний фактор у розвитку червоного плоского лишая / Т. В. Святенко // Інфекційні хвороби. - 2005. - № 2. - С. 21-24.

Святенко Т. В. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на різні форми червоного

плоского лишая / Т. В. Святенко // Медичні перспективи. - 2004. - Т. І, № 4. - С. 43-47.

Святенко Т. В. Особливості клінічних проявів та перебігу типової та атипичних форм червоного плоского лишая / Т. В. Святенко // Медичні перспективи. - 2005. - Т. І, № 1. - С. 79-84.

Святенко Т. В. Результати та значення патоморфологічних досліджень різних форм червоного плоского лишая / Т. В. Святенко // Патологія. - 2006. - Т. 3, № 1. - С. 70-76.

Kanwar A.J. A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus / A. J. Kanwar, S. Dogra, S. Handa [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. - 2003. - № 5. - P. 481-485.

Parlak A. H. Coexistence of lichen planus pigmentosus – inversus and segmental vitiligo in a diabetic patient / A. H. Parlak, N. Goksugur, C. Boran // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2004. - № 11. - P. 410.

Святенко Т.В. Пигментная форма красного плоского лишая: клинко-морфологические параллели.

Резюме. В статье описаны результаты собственных наблюдений за больными пигментной формой красного плоского лишая, которая является атипичной формой поражения кожи и слизистых оболочек. Современные методы исследования позволили автору с новых позиций подойти к изучению пигментного красного плоского лишая и определить роль тканевых и органных изменений в патогенезе дерматоза. Автором изучено клинические, патоморфологические и иммуногистохимические особенности пигментной формы красного плоского лишая. Под наблюдением находилось 10 больных пигментной формой ЧПЛ. Анализ результатов проведенных морфологических исследований биоптатов пораженной кожи выявил нарушение процессов кератинизации, дистрофические и пролиферативные изменения в эпидермисе, воспалительные изменения в дерме, наличие кроме лимфогистиоцитарных элементов многочисленных меланофагов со значительным содержанием пигмента в цитоплазме. При проведении иммуногистохимического исследования автором получены следующие данные: значительное количество CD68+ клеток макрофагального ряда в зоне выраженной инфильтрации дермы, типичный гранулярный цитоплазматический характер окрашивания. На основании проведенных исследований можно утверждать, что диагностика пигментной формы ЧПЛ, которая отличается клиническим полиморфизмом, должна базироваться на комплексном изучении макро- та микроскопической картины поражения с учетом индивидуальных особенностей дерматоза, что позволит дифференцированно подходить к вопросам назначения лечения.

Ключевые слова: пигментная форма красного плоского лишая, гистологическая картина, иммуногистохимические особенности.