

УДК 616-091:616.516:616.311

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА****Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М.,
Загородний А.С., Щеглов А.В.***НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Изучены клинико-морфологические особенности красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта типичной и эрозивно-язвенной форм заболевания. Показано, что при эрозивно-язвенной форме изменения микробиологического статуса полости рта характеризуются увеличением частоты выделения патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Представлены наиболее манифестные патоморфологические признаки красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (акантоз, паракератоз, гранулез, лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки, отек), имеющие важное диагностическое значение. Более выраженные морфологические изменения характерны для эрозивно-язвенной формы заболевания. Установлено, что применение индуктора интерферона в комплексной терапии красного плоского лишая способствует уменьшению выраженности патоморфологических изменений в слизистой оболочке полости рта.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая оболочка полости рта, патоморфология, диагностика**MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF ORAL LICHEN PLANUS****Oskolsky G.I., Zagorodnaya E.B., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M.,
Zagorodny A.C., Scheglov A.V.***Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

Clinical-morphological features of oral lichen planus were studied depending on clinical forms of the disease namely typical and erosive-ulcerous forms. It is shown that in erosive-ulcerous form the changes of microbiological status of oral cavity are characterized by increased frequency of pathogenic and conditional-pathogenic microflora. The most manifested pathomorphological signs of oral lichen planus (acanthosis, parakeratosis, granulosis, lymphocyte infiltration of lamina propria, edema) having a great diagnostic value were presented. More expressed morphological changes were seen in erosive-ulcerous form of the disease. It is established, that the use of interferon inductor in the complex therapy of the oral lichen planus contributes to the reduction of the severity of pathomorphological changes in oral mucosa.

Keywords: lichen planus, oral mucosa, pathomorphology, diagnostics

В настоящее время этиология и патогенез красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР) остаются малоизученными, а лечение заболевания представляет определенные трудности [2, 6, 7, 9]. Согласно данным последних публикаций отечественных и зарубежных авторов, КПЛ принято рассматривать как мультифакторное заболевание, в патогенезе которого участвуют различные нейроэндокринные, иммунные, интоксикационные и метаболические процессы [3, 7, 9].

Клиническая картина и морфология КПЛ СОПР не достаточно изучены [1, 2, 4, 8]. Клинические проявления КПЛ СОПР, подтвержденные патогистологическими исследованиями, позволяют диагностировать данное заболевание. Сочетание ряда патогистологических признаков делают морфологическую картину процесса КПЛ СОПР довольно определенной: патологическое присутствие зернистого слоя, паракератоз, гиперкератоз, акантоз. В то же время результаты многих исследований свидетельствуют о многообразии морфологических изменений, развивающихся в СОПР

при КПЛ [2, 3, 5, 10]. В связи с изложенным представляется целесообразным более детальное изучение морфологической картины КПЛ СОПР, так как это позволит в дальнейшем оценить результаты и эффективность проводимого лечения.

Цель исследования: изучить патоморфологические особенности КПЛ СОПР при разных клинических формах заболевания.

Материал и методы исследования

Проведено клиническое стоматологическое обследование 66 больных с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст – $54,3 \pm 1,3$ лет), из них 18 мужчин и 48 женщин. Исследование проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288). Обследование пациентов и использование полученных данных в научных исследованиях проводили после разрешения Локального комитета по медицинской этике.

Патоморфологическое исследование биоптатов очагов поражения слизистой оболочки щеки выполнено у 23 больных (10 мужчин и 13 женщин – 43,5 и 56,5% соответственно) КПЛ СОПР с типичной ($n = 12$) и эрозивно-язвенной ($n = 11$) клинически-

ми формами. Длительность заболевания составила в среднем $1,8 \pm 0,4$ года. Биоптаты исследовали до и после включения в комплексную терапию больных иммуномодулятором. В качестве иммуномодулятора пациентам дополнительно назначали «Неовир» (оксодигидроакридинилацетат натрия), относящийся к группе низкомолекулярных синтетических индукторов интерферона (Фармавит, С.-Петербург). Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц, без воспалительных поражений СОПР: 8 (53,3%) мужчин и 7 (46,7%) женщин.

Исследовали биоптаты СОПР размерами $2,0 \times 2,0$ мм, взятые со слизистой оболочки щеки. У больных КПЛ иссечение фрагментов слизистой оболочки щеки производилось из очагов поражения вблизи границы здоровой ткани. Процедуру биопсии осуществляли под местной анестезией (2%-й раствор лидокаина). В качестве «здорового контроля» использовали биоптаты пациентов без патоморфологических признаков в СОПР.

Для патогистологического исследования ткань фиксировали в течение суток в 10%-м растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере pH 7,5. Парафиновые срезы, заключенные в гистовакс, окрашивали гематоксилином и эозином с постановкой реакции Перлса и по ван Гизону. Исследование и морфометрический анализ проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 и компьютерной программы Leica QWin.

Статистическую обработку результатов осуществляли с вычислением среднего значения, ошибки среднего. Значимость различий определяли по критерию Стьюдента. Различия считали статистически достоверными, если достигнутый уровень значимости (p) не превышал принятого критического уровня значимости, равного 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее часто КПЛ СОПР встречался у больных в возрасте 50–59 лет (51,5% случаев). Средний возраст пациентов с типичной формой заболевания составлял $50,1 \pm 1,4$ лет, эрозивно-язвенной формой – $58,8 \pm 1,5$ лет (на 8,7 лет превышал средний возраст больных с типичной формой). Количество женщин в группах исследования преобладало над количеством мужчин в 2,6 раза. Среди больных с типичной формой КПЛ СОПР женщин было в 3,5 раза больше, чем мужчин, а среди пациентов с эрозивно-язвенной формой – в 3,7 раза. Длительность заболевания составила от 3 мес. до 9 лет (в среднем $2,2 \pm 0,5$ года). Средняя длительность заболевания при эрозивно-язвенной форме ($3,0 \pm 0,9$ года) была в 2 раза выше, чем при типичной форме ($1,5 \pm 0,3$ года).

Среди факторов, провоцирующих начало или обострение заболевания, 21,2% больных отмечали стрессовые ситуации, 18,1% – пищевые раздражители, 16,6% – протезирование съемными и несъемными конструкциями, 12,1% – механическую травму, 6,1% – аллергические состояния,

4,5% – прием лекарственных препаратов. У 7,5% пациентов КПЛ СОПР развивался вскоре после инфекционных заболеваний, а 13,6% больных не смогли указать ни на один из провоцирующих факторов. У 87,8% больных КПЛ СОПР сочетался с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и в 63,6% случаев – с функциональными нарушениями нервной системы.

Наиболее часто КПЛ локализовался на слизистой оболочке щек – 87,8% больных; у 36,3 и 28,7% больных отмечали локализацию соответственно в ретромолярном пространстве и на слизистой оболочке спинки и боковых поверхностей языка. Слизистая оболочка твердого и мягкого неба, губ и дно полости рта поражались значительно реже (соответственно в 7,5; 10,6 и 4,5% случаев).

У всех обследованных больных КПЛ СОПР выявлены изменения в составе микрофлоры полости рта. Анализ результатов исследования показал, что отклонения в составе и свойствах микрофлоры были разными у больных с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР. Наиболее выраженные изменения микрофлоры полости рта отмечены у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР. Так, при типичной форме изменения микрофлоры полости рта в большинстве случаев (81,2%) диагностированы как дисбиотический сдвиг и дисбактериоз I–II степени в отличие от эрозивно-язвенной формы заболевания, при которой в 79,4% случаев выявлен дисбактериоз III–IV степени. Кандидозная инфекция выявлена у всех больных с дисбактериозами слизистой оболочки полости рта, что соответствовало дисбиотическому сдвигу и I–II, III и IV степени дисбактериоза. При дисбиотическом сдвиге клинических проявлений кандидоза не наблюдалось.

Структурные изменения слизистой оболочки щеки у больных КПЛ СОПР зависели от формы воспалительного процесса (типичной или эрозивно-язвенной) и были наиболее выраженными при эрозивно-язвенной форме заболевания. Наиболее частыми патоморфологическими признаками в исследуемом материале больных КПЛ СОПР были утолщение эпителиального слоя слизистой оболочки щеки за счет пролиферации базальных и шиповидных клеток (акантоз), иногда акантоз с типичным для КПЛ заострением эпителиальных межсосочковых отростков книзу (симптом пилы), чрезмерное увеличение поверхностного слоя (гиперкератоз) с участками сохранения ядер в поверхностных клетках шиповидного слоя (паракератоз). Выявлялось также утолщение зернистого слоя (гранулез). В сосочковом слое СОПР наблюдался

диффузный полосовидный лимфоидный инфильтрат.

В некоторых случаях граница между эпителием и субэпителиальным слоем была «размытой» клетками инфильтрата. Ороговение слизистой оболочки в зоне папул выявлялось у 78% больных КПЛ СОПР. В основном у этих больных гипер- и паракератоз сочетались с явлениями акантоза. Количество клеток в шиповатом и базальном слоях эпителия, а также количество слоев клеток были увеличенными. До лечения паракератоз в той или иной степени отмечался у 29% больных. При этом зернистый слой не был выраженным. Эти признаки можно рассматривать как нарушение процессов дифференцировки эпителиоцитов.

В биоптатах СОПР большинства больных до лечения отмечалось наличие воспалительно-клеточной инфильтрации. Клеточный инфильтрат локализовался в основном вокруг сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно венул и капилляров). Реже инфильтрат располагался вне связи с сосудами. Инфильтрат был представлен в основном лимфоцитами с примесью небольшого числа макрофагов и единичными гранулоцитами (в основном нейтрофилами); встречались единичные эозинофилы. Воспалительно-клеточный инфильтрат располагался преимущественно в верхней части собственной пластинки. У 11% больных интенсивность клеточной инфильтрации мы расценили как выраженную, в преобладающем числе она была умеренной, в 23% случаев она практически отсутствовала. Сочетание патогистологических признаков, описанных выше, отмечалось у подавляющего большинства больных.

Типичной форме КПЛ СОПР соответствовали классические морфологические признаки заболевания: акантоз, гиперкератоз, паракератоз, гранулез, размытие границ базального слоя инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов. При эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР гистологическая картина характеризовалась такими же изменениями, как и при типичной форме, за исключением резко выраженного отека, расширений сосудов стромы; регистрировались дефекты эпителия. Шиповатый и базальный слои эпителия были утолщенными за счет активации пролиферативных процессов, отростки эпителия при этом удлинялись.

Комплексная терапия больных КПЛ СОПР с применением противовоспалительного иммуномодулирующего препарата «Неовир» оказала положительное влияние на клинико-лабораторные показатели. В динамике и на момент окончания лечения

происходило более быстрое по сравнению с группой больных, не получавших препарат, сокращение площади папулезных элементов, размеров эрозий, отека, гиперемии в очаге поражения, купирование болевого синдрома и жжения в СОПР, отмечалась более длительная клиническая ремиссия.

При включении в комплексную терапию иммуномодулятора «Неовир», обладающего противогрибковой и антибактериальной активностью, происходила нормализация микробиоценоза у всех пациентов с типичной формой КПЛ СОПР и у большинства пациентов с эрозивно-язвенной формой.

В результате комплексной терапии с использованием «Неовира» при сочетании с противогрибковыми препаратами у пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ наблюдалась тенденция к нормализации микробной флоры полости рта соответственно к 14–18 и 28–30 дню. При проведении традиционной терапии тенденция к улучшению микрофлоры у больных с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ отмечалась только после повторного курса лечения.

Сравнительное исследование биоптатов СОПР у одних и тех же больных, взятых до и после традиционной терапии с использованием иммуномодулятора, выявило положительную динамику морфологических изменений. Это, прежде всего, касалось количества и размеров инфильтратов в собственной пластинке. Инфильтрация сохранялась в основном вокруг мелких сосудов. Явления акантоза, гипер- и паракератоза также подверглись существенной регрессии. На фоне иммуномодулирующей терапии индекс пролиферации (по экспрессии Ki-67) значительно снижался и составлял $22,1 \pm 1,1\%$, что было в 2 раза ниже, чем до лечения ($45,0 \pm 1,0\%$, $p < 0,05$) и незначительно отличалось от контрольных значений ($15,5 \pm 0,4\%$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что иммуномодулирующая терапия с применением индуктора интерферона оказывает существенное влияние, прежде всего, на пролиферативную активность эпителиоцитов СОПР.

На фоне лечения традиционными методами без применения иммуномодулятора мы не наблюдали уменьшения выраженности гиперкератоза и паракератоза, сохранялась зернистость цитоплазмы клеток в верхних отделах шиповидного слоя эпителия, а также выраженная лимфоцитарная инфильтрация в субэпителиальной зоне.

Заключение

У больных с КПЛ СОПР развиваются выраженные морфологические изменения

эпителиа в очагах поражения слизистой оболочки щеки, свидетельствующие о нарушениях процессов ороговения: утолщение эпителиального слоя за счет пролиферации базальных и шиповидных клеток, иногда с заострением эпителиальных межсосочковых отростков книзу; чрезмерное увеличение поверхностного слоя с участками сохранения ядер в поверхностных клетках (паракератоз); патологическое присутствие клеток зернистого слоя (гранулез); выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки щеки. Выраженность патоморфологических изменений эпителиа в очагах поражения слизистой оболочки щеки больших КПЛ зависит от клинической формы заболевания: при эрозивно-язвенной форме она выше, чем при типичной.

Применение иммуномодулятора (индуктора интерферона) в комплексной терапии больных КПЛ СОПР приводит к отчетливому уменьшению выраженности морфологических признаков повреждения СОПР и снижению пролиферативной активности эпителиоцитов в пораженных участках.

Список литературы

1. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения красного плоского лишая с применением солкосерила / А.Г. Барабаш, Г.М. Цветкова, Т.Б. Прокаева, З.М. Гетлинг // *Стоматология*. – 1998. – № 3. – С. 31–33.
2. Бутов Ю.С., Фролов А.А., Смольяникова В.Т. Клиническая и патогистоморфологическая характеристика некоторых форм красного плоского лишая в процессе лечения // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2000. – № 3. – С. 11–18.
3. Иванова Е.В., Рабинович И.М., Тупицын Н.Н. Иммуноморфологическая характеристика плоского лишая

слизистой оболочки рта // *Стоматология*. – 2003. – № 5. – С. 23–27.

4. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением солкосерила / З.М. Гетлинг, Т.Б. Прокаева, А.Г. Барабаш, Г.М. Цветкова // *Стоматология*. – 1998. – № 3. – С. 31–33.

5. Петрова Л.В., Брагина Е.Е. Ультраструктурное изучение инфильтративной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2002. – № 3. – С. 31–34.

6. Этиология, патогенез и терапия красного плоского лишая / В.И. Прохоренков, И.Н. Большаков, С.В. Кунгуров, А.С. Солнцев // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2003. – № 1. – С. 59–64.

7. Anuradha C.H., Reddy B.V., Nandan S.R., Kumar S.R. Oral lichen planus // *Rev. NY State Dent J.* – 2008. – Vol. 74, № 4. – P. 66–68.

8. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer / Y. Liu, D.V. Messadi, H. Wu, S. Hu // *Med. Hypotheses*. – 2010. – Vol. 75, № 6. – P. 492–494.

9. Scully C., Eisen D., Carrozzo M. Management of oral lichen planus // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2000. – Vol. 1, № 5. – P. 287–306.

10. Epithelial cell proliferation in oral lichen planus / Y. Taniguchi, T. Nagao, H. Maeda et al. // *Cell Prolif.* – 2002. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 103–109.

Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии и зам. директора по научной работе Научного центра клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 19.09.2011.