

Ю.В. Молочкова

**КРАСНЫЙ
ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ
И ЛИХЕНОИДНЫЕ
ДЕРМАТОЗЫ**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

КПЛ является подострым или хроническим воспалительным дерматозом с поражением кожных покровов, слизистых оболочек полости рта, пищевода, глотки, конъюнктивы глаза и придатков кожи (Boyd A.S., Neldner K.H., 1991; Dissemmond J., 2004). Это самый частый лихеноидный дерматоз.

1.1. ИСТОРИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

КПЛ был впервые описан в 1860 г. F. Hebra под названием *красный лишай* (*lichen ruber*), в котором отражалось сходство формы его папулезных элементов с растущим на камнях лишайником. Позже, в 1869 г., это заболевание под названием *плоский лишай* было описано E. Wilson, подробно охарактеризовавшим его кожные и слизистые поражения. Современное название КПЛ предложено M. Kaposi в 1877 г. Патогистологическая картина КПЛ впервые описана F. Unna в 1881 г. и детально изучена Darier в 1909 г. В 1881 г. Baker описал буллезный, в 1891 г. M. Kaposi — пемфигоидный КПЛ, в 1894 г. Geber — бородавчатый, в 1895 г. I. Pringle — фолликулярный (*lichen planopilaris*), в 1886 г. M. Kaposi — коралловидный (*lichen ruber planus moniliformis*), а также Hebrae — фолликулярный, характеризуемый незначительно зудящими фиолетово-красными узелками с заостренной вершиной, покрытой тонкими чешуйками.

В России КПЛ впервые диагностирован в 1886 г. А.Г. Полотебновым.

Позже А.И. Поспеловым была отмечена возможность эволюции кожных элементов КПЛ в бляшки, в том числе причудливой формы, а также описано формирование на слизистой оболочке полости рта резко очерченных беловато-перламутровых и атрофических элементов. В 1895 г. Wickham на поверхности папул КПЛ был описан белый сетчатый рисунок, позже названный *сеткой Уэкхема*.

В 1915 г. E.G. Little описал *folliculitis decalvicans* et *atrophicans*, названный в дальнейшем синдромом Грэхема—Литтля—Лассауэра, в 1918

J. Fabri и G. Pirila — пигментный КПЛ. В 1925 г. Verotti описал ахромическую разновидность КПЛ с очагами депигментации на открытых участках кожи. Появились также сообщения об эритематозной, линейной, эрозивно-язвенной формах болезни, поражении при КПЛ половых органов, гортани, пищевода, желудка, ануса.

В 1931 г. А.П. Иордан описал КПЛ после приема лекарственных препаратов (сальварсана, фовлеровского раствора и др.), в 1982 г. M. Pellise и соавт. — вульвовагинально-гингивальный синдром.

В настоящее время КПЛ относят к группе папулосквамозных заболеваний кожи, он является прототипом «лихеноидных реакций» — тканевых реакций, сопровождаемых повреждением базальных клеток эпидермиса и связанными с этим гистобиологическими последствиями вне зависимости от первичного или вторичного по отношению к дерме характера их повреждения (Pinkus H., 1973).

1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точных данных о заболеваемости КПЛ нет. Отмечается лишь варьирование в разных регионах мира его популяционной частоты (0,4–1,9%) (Boyd A.S., Neldner K.H., 1991; Scully C. et al., 1998; Manolsche L. et al., 2008) и доли по отношению к другим дерматозам (0,5–5%) (Бутов Ю.С. и др., 2000; Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., 2009). При этом важным препятствием к изучению эпидемиологии КПЛ служат существенные различия не только в частоте обращаемости больных КПЛ к стоматологам и дерматологам (0,64 и 0,1% соответственно), но и в оценке ими частоты сочетанного поражения полости рта и кожи дерматологами (50%) (Fitzpatrick J.E., Morelli J.G., 2011) и стоматологами (6%) (Omal P. et al., 2012).

В то же время популяционная частота КПЛ полости рта, достигающая в зависимости от региона мира 0,5–2,2% (Al-Hashimi I. et al., 2007; Aghahosseini F. et al., 2006), позволяет расценивать это заболевание как самое частое аутоиммунное поражение такой локализации, раннее выявление которого врачами разных специальностей будет способствовать предотвращению его злокачественной трансформации (Carozzo M., 2008).

Несмотря на то что КПЛ может возникать в любом возрасте, им чаще страдают взрослые 50–60 лет (в среднем 52 лет) (Shiohara T., Kano Y., 2003). При этом его развитие в интервале 30–60 лет отмечается в 33%, 51–60 лет — в 19%, у детей и у лиц старше 70 лет — в 3–4% случаев (Anbar T.E. et al., 2000; Balasubramaniam P. et al., 2008). В последние

годы КПЛ (в том числе с поражением полости рта) стал все чаще описываться в более молодом возрасте и у детей. Это связано с ухудшением экологической обстановки и нарастанием воздействия на человека психоэмоциональной нагрузки (Van der Meij E. et al., 2004).

КПЛ почти в 2 раза чаще поражает женщин, чем мужчин (Довжанский С.И., Слесаренко Н.А., 1990; Silverman S. et al., 1985). Показательно, что мужчины чаще заболевают в молодом возрасте, а женщины — после 50 лет. И если пик развития КПЛ полости рта приходится на 30–60 лет, то 62–67% из них женщины 40–60 лет (Aghahosseini F., Arbabi-Kalati F., Fashtami L.A., Fateh M., Djavid G.E., 2006), что может косвенно указывать на патогенетическую роль при КПЛ климакса и постклимактерических нарушений.

КПЛ у детей довольно редок (4% популяционной частоты) и чаще поражает девочек (Katta R., 2000), но поражение полости рта при нем отмечается в 30% случаев (Anbar T.E. et al., 2005). Заболевание исключительно редко описывается в грудном и раннем детском возрасте и в 1,5–10,7% случаев носит семейный и при этом обычно распространенный (Summan P.D., 1961) или даже эруптивный (Ott H. et al., 2007) характер.

1.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на существование многочисленных гипотез происхождения КПЛ, причина его до сих пор не ясна.

Наиболее популярны вирусная, неврогенная и аутоиммунная теории этиологии и патогенеза этого заболевания.

Вирусная теория предполагает развитие КПЛ в ответ на проникновение в кожу фильтрующего вируса, проявляющего активность в период ослабления защитных сил организма под влиянием механической травмы, психоэмоционального стресса и других провоцирующих факторов.

Первые мысли о вирусной природе КПЛ высказывали еще в 1950–1960-е годы после обнаружения в очагах КПЛ вирусоподобных внутри- и внеклеточных включений диаметром 200–300 нМ (Jonson F., Fry L., 1967). И хотя убедительных доказательств вирусной природы КПЛ до сих пор не представлено, роль вирусов в его возникновении не исключают и продолжают исследовать (El Tawdy A., Rashed L., 2012). Речь идет о вирусах гепатита С и ТТ, герпесвирусе человека 6-го и 7-го типа, вирусе простого герпеса, вирусе варицелла зостер, вирусе Эпштейна–Барр (Rodriguez-Inigo E. et al., 2001; Yadav M. et al., 1997).

Наиболее часто описывается связь КПЛ с вирусом гепатита С. В Европе, в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, Южной Америки,

Среднего Востока она оценивается в 17–38% (Игнатова Т.М., 2004) и наиболее высока во Франции и Японии (38 и 64% соответственно) (Sanches-Perez J. et al., 1996; Chuang T.-Y. et al., 1999). Ассоциированный с этим вирусом КПЛ отличается большей распространенностью, эрозивно-язвенным поражением слизистых оболочек (в том числе половых органов, пищеварительного тракта) и наличием сахарного диабета (Nagao Y. et al., 1998; Roy K.M. et al., 2000). Косвенным подтверждением роли вируса гепатита С в этиологии КПЛ служат: данные полимеразной цепной реакции и гибридизации *in situ* о его репликации и персистенции в эпителиальных клетках очагов поражения кожи и слизистой оболочки полости рта, более высокая по сравнению с популяционной частотой у инфицированных этим вирусом больных КПЛ антигена HLA-DR6 (Cartozzo M. et al., 2001), а также эффективность при КПЛ противовирусных препаратов, например рибонуклеазы (что обеспечивало регресс высыпаний в 84% случаев) (Кривошеев Б.Н., Ермаков М.Н., 1995) и интерферон- α -2 (Шахнес И.Г. и др., 2001).

На роль вирусной инфекции в развитии КПЛ могут указывать данные о наличии при ассоциации КПЛ и вируса Эпштейна–Барр нарушения гуморального иммунного ответа на этот вирус (Pedersen A., 1996).

Напротив, гипотеза о роли в развитии КПЛ вируса папилломы человека не нашла подтверждения (Razavi S.M. et al., 2009).

Неврогенная концепция патогенеза КПЛ основана на его нередком развитии и обострении после психоэмоционального стресса, случаях расположения высыпаний по ходу нервных стволов и эффекта при использовании в его лечении средств, нормализующих функциональное состояние центральной нервной системы (Бутов Ю.С., Анисимова Т.В., 2004).

Приоритетная роль психоэмоциональных расстройств в патогенезе КПЛ подтверждается высокой частотой выявления при нем астеноневротического, ипохондрического и депрессивного синдромов, а также высокой корреляционной связи между степенью реактивной тревожности и распространенностью кожного процесса (Manolache L. et al., 2008).

Роль нейровегетативных нарушений подтверждается повышением при КПЛ содержания в сыворотке крови адреналина, ацетилхолинэстеразы и серотонина, а в моче — адреналина и норадреналина при некотором снижении дофамина (Короткий Н.Г., 1977), нарушением терморегуляторных рефлексов (Корниенко З.А., 1963), обнаружением в очагах поражения дегенеративных изменений окончаний нервных волокон (Таджибаев Т.Т., 1968).

Наиболее выражены при КПЛ нарушения нервной системы у детей. Речь в первую очередь идет о лабильности вегетативных реакций цен-

тральной нервной системы наряду с повышенной раздражительностью и быстрой утомляемостью (Довжанский С.И., Слесаренко Н.А., 1990).

При изучении спектра личностных особенностей больных КПЛ слизистой оболочки полости рта были отмечены: инвертированность, низкая стрессоустойчивость, уход от решения проблем, состояние дезадаптации, сопровождаемое нарушением сна, навязчивыми страхами, чувством растерянности и беспокойства (Ivanovski K. et al., 2005).

В пользу *наследственной* теории свидетельствуют семейные случаи заболевания, отмеченные у 11% родственников, причем в таких случаях КПЛ характеризуется более ранним началом и продолжительным течением со склонностью к рецидивам, а также ассоциацией с некоторыми HLA-антигенами, в частности с HLA-DR1 (Kofoed M., 2000; Shiohara T., Kano Y., 2003) и гаплотипом HLA-DR1-DQw1 (Powell F.C. et al., 1983). Так, с антигеном HLA-DR1 генерализованный КПЛ ассоциировался в 80%, лекарственно-индуцированный — в 56%, локализованный — в 54%, а КПЛ с поражением полости рта — в 31% случаев, причем у англичан последний был связан с антигенами HLA-D27, HLA-B51, HLA-B57, а у японцев и китайцев — с HLA-DR9 (Shiohara T., Kano Y., 2003).

Токсико-аллергическая теория возникновения КПЛ основана на возможности развития болезни в ответ на токсическое воздействие лекарственных препаратов, в первую очередь препаратов золота (Хамаганова А.В. и др., 1978). Не случайно, выделяют профессиональный КПЛ, связанный с контактом с солями золота (Manolsche I., 2008).

Помимо препаратов золота, лекарственно-индуцированный КПЛ может вызываться нестероидными противовоспалительными и синтетическими антималярийными средствами, тиазидами, диуретиками, пеницилламином, β -адреноблокаторами, препаратами парааминосалициловой кислоты, аллопуринолом, препаратами лития, кетоконазолом, стрептомицином, изониазидом, левамизолом, циннаризином. Однако пока не понятно, почему некоторые из них эффективны в его лечении.

Что касается роли в развитии КПЛ полости рта зубных металлов, то, по данным Г.Д. Селисского и соавт., механизм его развития связан с аллергическим воздействием попавших в слюну ионов этих металлов в результате электрохимической коррозии, обусловленной гальваническим эффектом разнородных биметаллов. В таких случаях обычно развивается эрозивно-язвенный КПЛ, контакт же с эйгенолом может придать очагам поражения геморрагический характер. Случаи спонтанной ремиссии КПЛ полости рта после удаления металлических конструкций у пациентов с отрицательными результатами эпикутантных тестов объясняются непосредственным воздействием металлов на слизистую

оболочку рта в условиях их легкого проникновения при повреждении последней (Laeijendecker R. et al., 2004).

Многие авторы отмечают связь КПЛ с заболеваниями внутренних органов. При этом патология пищеварительной системы (гастрит, хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз, колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) приводит к более тяжелому течению КПЛ полости рта с развитием эрозивно-язвенных поражений (Davido Mignona M. et al., 2002).

Следствием дисбактериоза кишечника и связанной со снижением резистентности организма к условно-патогенным микроорганизмам ферментопатии (Setterfield J.F. et al., 2000) являются: малая абсорбция углеводов, воспалительные и дистрофические изменения эпителия слизистой оболочки тонкой кишки, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону, уменьшение количества *E. coli* с ухудшением ее ферментативных и антагонистических свойств (Cendras J., Bonnetblanc J.M., 2009).

Отмечается также связь КПЛ с *обменными нарушениями*, в первую очередь с дислипидемией и сахарным диабетом (Romero M.A. et al., 2002; Arias-Santiago S., Buendia-Eisman A., Aneiros-Fernandes J., 2011). Еще С.И. Довжанский и Н.Н. Слесаренко отмечали общность патогенетических механизмов обоих заболеваний в связи с синхронностью их возникновения и сходным характером эндокринно-обменных нарушений. Повышением соотношения липопротеидов низкой плотности к липопротеидам высокой плотности объясняется высокий риск развития при КПЛ *сердечно-сосудистой патологии* (Arias-Santiago S., Buendia-Eisman A., Aneiros-Fernandes J., 2011).

Важная роль иммунных нарушений при КПЛ не вызывает сомнений, о чем, в частности, свидетельствуют случаи его развития при тимоме и синдроме приобретенного иммунодефицита (Rippis G.E. et al., 1994; Hayashi A. et al., 2008). При КПЛ отмечаются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также изменения функционального состояния регуляторных механизмов иммунной системы, контролирующей реакцию организма на антигены на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях (Thornhill M.H., 2001; Barret A.W., Cruchley A.T., Williams D.M., 2004), приводящие к иммунологически индуцированной дегенерации клеток базального слоя эпителия (Dissemond J., 2004).

В соответствии с наиболее популярной сегодня *аутоиммунной теорией*, развитие КПЛ связано с аутоиммунным разрушением Т-клетками базальных кератиноцитов, измененных вирусными, лекарственными и другими антигенами, которыми могут быть определенные белки кожи:

при КПЛ кожи — некоторые типы кератина, при КПЛ слизистой оболочки — антигены эпителия, экспрессируемые клетками Лангерганса, общие тимические антигены и т.д., а четкая связь КПЛ с гепатитом С не исключает участия в индукции аутоиммунного ответа белков вируса гепатита С (Guilhou J.J., 2002), а КПЛ полости рта может быть особой реакцией гиперчувствительности замедленного типа в ответ на неидентифицированный эпидермальный неоантиген (Sugerman P.V. et al., 2002). Эпителиальные клетки могут быть активированы химическими или микробными агентами путем стимуляции toll-подобных рецепторов и стимуляции интерлейкина-17 (El Tawdy, Rashed L., 2012; Shaker O., Hassan A.S., 2012). В результате происходит образование химокинов и молекул межклеточной адгезии ICAM-1, лимфоциты мигрируют в очаг поражения с последующим синтезом цитокинов. Провоспалительные цитокины повышают экспрессию toll-подобных рецепторов, а противовоспалительные — снижают (Hershberg R.M., 2002). Т-лимфоциты мигрируют в кожу, индуцируют апоптоз и продукцию таких цитокинов, как интерферон- α , интерферон- γ , фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, интерлейкин-8 (Vollmer J. et al., 2005; Lehman J.S. et al., 2009).

Главная роль в этом отводится активации Th1 иммунного ответа, приводящей к апоптозу базальных кератиноцитов (Lehman J.S. et al., 2009).

По W. Iijima и соавт. (2003), антигенпрезентирующие клетки Лангерганса, количество которых значительно повышено в ранних элементах КПЛ, взаимодействуя с Т-лимфоцитами за счет активации aberrантной продукции провоспалительных цитокинов интерферона- γ , фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 α , интерлейкин-6, интерлейкин-8, AS/Apo-1 и Bcl-2, CXCL10, превращают их в цитотоксические для кератиноцитов, вызывающие их дегенерацию и деструкцию кератиноцитов. Ключевую роль в этом процессе играет интерферон- γ , приводящий к индукции кератиноцитами молекул HLA-D β , молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и рецептора апоптоза Fas. В течение этого лимфоцитотоксического процесса кератиноциты вырабатывают цитокины, которые, воздействуя на клетки-мишени, приводят к выработке биогенных аминов: гистамина, серотонина, брадикинина, гепарина и дополнительно привлекают в патологический очаг лимфоциты. Именно этот процесс носит название *лихеноидной тканевой реакции* (Simark-Mattsson C. et al., 1999).

Зависимость характера иммунных нарушений при КПЛ от сроков болезни отмечалась и другими исследователями. Так, M. Simon и J. Keller указывали на повышение в начале болезни уровня сывороточных Т-хелперов и хелперно-супрессорного коэффициента и на их нормализацию в период ремиссии. По нашим данным, в подострой

стадии типичного распространенного КПЛ иммунные нарушения сопровождались патологической агрессией со стороны аутореактивных CD8⁺ Т-лимфоцитов, способных мигрировать через сосудистый эндотелий к кератиноцитам, на что указывали достоверное повышение CD8⁺-клеток и их высокая корреляционная связь с молекулами HLA-DR и интегриновой молекулой адгезии CD11b⁺. В хронической стадии иммуновоспалительный процесс обусловлен преимущественно активированными CD16⁺-клетками, имеющими возможность к трансэндотелиальной миграции, на что указывало увеличение их количества, а также ассоциация с молекулами HLA-DR⁺ и молекулами адгезии CD11b⁺ (Молочкова Ю.В., 2014).

Важная роль взаимодействия между воспалительными клетками, хемокинами и цитокинами (фактор некроза опухоли α и др.), обеспечивающими апоптоз базальных кератиноцитов, который запускается при контакте CD8⁺-активированных лимфоцитов с пока неизвестным антигеном, экспрессирующимся на поверхности базальных клеток, отмечена и при КПЛ полости рта (Sugerman P.B. et al., 2002; Walsh L.J., 2003). Однако при *эрозивном* КПЛ полости рта существенную роль играет повышение экспрессии коллагеназы [матричной металлопротеиназы-1 (MMP-1) и стромелазина (MMP-3)], низкий же уровень MMP-1 и MMP-3 при *типичном (сетчатом)* КПЛ полости рта обусловлен их контролем со стороны эндогенных тканевых ингибиторов металлопротеиназ. С экспрессией MMP-19 связана более высокая скорость заживления эрозий при КПЛ полости рта (Mazzarella N. et al., 2006).

При трансформации КПЛ слизистой оболочки полости рта в плоскоклеточный рак отмечается экспрессия цитокинов, влияющих на рост и дифференцировку клеток (Mignogna M.D. et al., 2004), а также фермента циклооксигеназы-2 (Van der Meij E. et al., 2004).

Патогенез *паранеопластического* КПЛ связывают с выработкой аутореактивных Т-клеток, перекрестно реагирующих с экспрессирующимися на эпителиальных клетках опухолевыми антигенами (неоантигенами) (Helm T.N. et al., 1994; Sugerman P.B. et al., 2002).

1.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первый симптом, отмечаемый почти всеми больными КПЛ, — зуд, который часто бывает интенсивным. Для его облегчения требуется расчесывание, а потирание, с которым связывают блеск поверхности папул. Реже больные КПЛ жалуются на покалывания, жжение и боль в очагах поражения.

Первичный морфологический элемент при *типичном* КПЛ — *папула*: плоская, розово-фиолетовая, диаметром 1–5 мм, полигональной формы, с четкими границами и гладкой, блестящей поверхностью. В центре большинства мелких свежих элементов наблюдается точечное вдавление, которого обычно лишены более крупные узелки. На поверхности папул за счет неравномерного гранулеза определяется кружевная сеть беловатых линий и точек, образующая сетку Уэкхема, лучше определяемую при смазывании папул растительным маслом. Папулы обычно изолированные (рис. 1.1) и лишь иногда группируются в кольца, дуги, полудуги (рис. 1.2), линии, гирлянды или

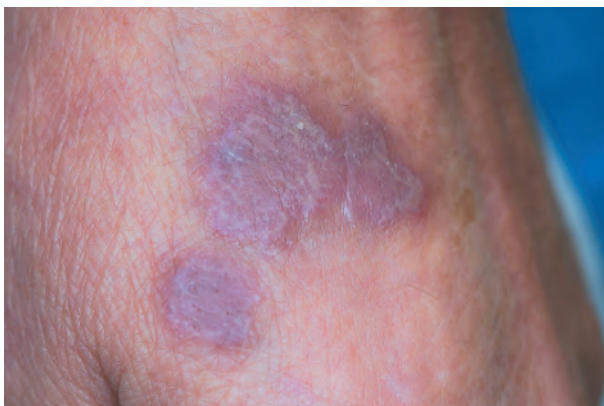


Рис. 1.1. Изолированные папулы сиреневого цвета с сеткой Уэкхема на поверхности



Рис. 1.2. Красный плоский лишай, представленный очагами в виде дуг и полуколец



Рис. 1.3. Распространенный красный плоский лишай

зостериформные очаги. Со временем патологический процесс становится распространенным (рис. 1.3), а иногда принимает характер эритродермии (Gupta L.K. et al., 2012) (рис.1.4).

Поражение кожи при КПЛ обычно бывает симметричным. Поражаются любые участки кожи. Однако излюбленная локализация — сгибательная поверхность лучезапястных суставов и предплечий, передняя поверхность голеностопных суставов и голеней, область крестца, шея, ягодицы, половые органы (головка и ствол полового члена, вульва, влагалище). Очень редко поражаются волосистая часть головы, лицо, подошвы (рис. 1.5), ладони (рис. 1.6).



Рис. 1.4. Красный плоский лишай — эритродермия

При *атипичном* течении сыпь на коже может быть полиморфной, представленной наряду с лихеноидными папулами, пятнами (в том числе пигментными), везикулами, буллезными, гиперкератотическими или атрофическими очагами.

Начало КПЛ может быть острым (дни) или постепенным (недели).