

А. А. Богомолова, Л. А. Казеко, Т. А. Летковская

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА ПРИ ПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Представлены результаты количественного и качественного анализа воспалительного клеточного инфильтрата при аутоиммунных дерматозах слизистой оболочки полости рта. Установлено, что для данных групп патологии характерна высокая экспрессия Т- и В-лимфоцитов как стромы, так и эпителия на фоне снижения макрофагальной защиты. Данные оригинального исследования могут быть в дальнейшем использованы для разработки методов экспресс-диагностики и патогенетической терапии.

Ключевые слова: аутоиммунные дерматозы, воспалительный инфильтрат, слизистая оболочка рта, лимфоциты, макрофаги, экспрессия.

A. A. Bogomolova, L. A. Kazeko, T. A. Letkovskaya

CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY INFILTRATE IN PATHOLOGY OF THE ORAL MUCOSA

The results of a quantitative and qualitative analysis of the inflammatory cell infiltrate in autoimmune dermatoses of the oral mucosa are presented. It has been established that these pathology groups are characterized by high expression of T- and B-lymphocytes of both stroma and epithelium against the background of decreased macrophage protection. The data from the original study can be further used to develop methods for express diagnostics and pathogenetic therapy.

Key words: autoimmune dermatoses, inflammatory infiltrate, oral mucosa, lymphocytes, macrophages, expression.

Актуальность

Заболевания слизистой оболочки полости рта представляют собой разнородную группу редких патологий, имеющих различный патогенез и объединенных рядом особенностей. Для них характерны схожесть клинических проявлений, упорное рецидивирующее течение, низкая эффективность применяемого лечения и склонность к малигнизации.

Среди заболеваний слизистой можно выделить группу аутоиммунных дерматозов, в основе патогенеза которых лежит поражение структурных компонентов слизистой оболочки аутореактивными иммунными клетками. К таким заболеваниям относятся плоский лишай слизистой оболочки полости рта (ПЛ СОПР), буллезные дерматозы (пемфигоид, пузырчатка), а также лихеноидные реакции.

Плоский лишай – это хроническое заболевание, центральная роль в патогенезе которого отводится клеточному аутоиммунному ответу. По данным некоторых авторов, это наиболее распрост-

раненное неинфекционное заболевание полости рта [1]. Довольно часто данный процесс начинается на слизистой оболочке полости рта и не имеет манифестаций на коже и других слизистых оболочках. ВОЗ относит данное заболевание к предраковым состояниям, поскольку окислительный стресс и хроническое воспаление провоцируют повреждение ДНК в эпителиальных клетках, что может привести к неопластическим изменениям. Риск малигнизации составляет от 0,3 до 12,5 %, наиболее подвержены озлокачению поражения при эрозивно-язвенной, эритематозной и атрофической формах плоского лишая [1, 2, 3].

Клинически наблюдается картина нарушения процесса ороговения клеток эпителия слизистой [4]. Выделяют следующие формы плоского лишая: типичная, эрозивно-язвенная, буллезная, атрофическая, гиперкератотическая, экссудативно-гиперемическая, атипичная [5]. Для типичной формы плоского лишая в полости рта характерны билатеральные симметричные поражения, наиболее частая типичная локализация – слизистая оболочка

шек [1, 3]. Элементы поражения – белые папулы, характерно образование сетки Уикхема [1, 3, 6].

Гистологически поражения при плоском лишае характеризуются наличием неспецифического воспаления в различных слоях слизистой оболочки и нарушением процессов ороговения (пара- и гиперкератоз) [5]. Диагностическими признаками при гистопатологическом исследовании являются поверхностная лихеноидная воспалительная инфильтрация, гидropическая дистрофия базальных кератиноцитов, размытость базальной мембраны, экзоцитоз лимфоцитов в эпителий, спонгиоз эпителия [1, 5].

Этиология плоского лишая остается неизвестной, однако известны факторы, способные спровоцировать развитие данного заболевания. Среди них выделяют внешние факторы (вирусные заболевания, прием лекарственных препаратов, в частности – НПВС, антигипертензивные, противомаларийные препараты, соли золота, пенициллины, контакт с металлами и стоматологическими материалами, травмы слизистой), внутренние факторы (стресс, повышение уровня белков теплового шока), а также ряд других факторов (сахарный диабет, генетическая предрасположенность, артериальная гипертензия, инфекционные заболевания, наличие других аутоиммунных заболеваний, новообразования и так далее) [1, 3, 6, 4].

Патогенез плоского лишая сложный и включает в себя как антигенспецифические, так и неспецифические механизмы. Основными иммунными клетками в данном процессе являются Т-лимфоциты, в частности субпопуляции Т-хелперов 1 типа (CD4-клетки) и Т-киллеров (CD8-клетки). Т-хелперы взаимодействуют с антигенпрезентирующими клетками слизистой оболочки (представлены преимущественно клетками Лангерганса [7]), и активируют CD8-клетки. Связывание Т-киллеров с молекулами главного комплекса гистосовместимости I на поверхности кератиноцитов ведет к их активации с последующим выбросом цитотоксинов (ФНО- α , гранузима В) и миграцией в очаг тучных клеток. В совокупности эти клетки разрушают базальную мембрану эпителия и дают возможность лимфоцитам проникнуть в эпителий, а также нарушить регулирующее влияние базальной мембраны на кератиноциты [1]. В патогенезе плоского лишая важную роль также играет окислительный стресс: нарушение состава ротовой жидкости и снижение в ней содержания антиоксидантов (мочевой и аскорбиновой кислоты, глутатиона) ведет к повышению окислительного стресса, что, в свою очередь, ведет к увеличению популяции Т-лимфоцитов, которые являются реактивными клетками окислительного стресса [3]. Более того, немаловажную роль в развитии плоского лишая играют нару-

шения иммунного статуса пациентов: снижается количество защитных факторов (ИЛ-10, ИЛ-12, α 2-макроглобулин), увеличение функциональной активности NK-клеток и уровень миграции макрофагов, снижение популяции мононуклеарных клеток (CD50, CD54) [8].

Лихеноидные реакции клинически и гистологически похожи на поражения плоского лишая, однако имеют менее характерную морфологию. Данный термин в литературе также называется «лихеноидное поражение в полости рта», «лихеноидная тканевая реакция в полости рта», «лихеноидный контактный стоматит» [9]. Некоторые авторы выделяют в группе лихеноидных реакций четыре основных типа: хроническая реакция «трансплантат против хозяина», лихеноидная контактная реакция гиперчувствительности, лекарственная лихеноидная реакция, лишаеподобные реакции (лишаеподобный пемфигоид, хронический язвенный стоматит, красная волчанка) [3].

Этиология лихеноидных реакций достоверно известна: пломбы из амальгамы, прием лекарственных средств, развитие реакции «трансплантат против хозяина». Патогенез аналогичен патогенезу плоского лишая [9].

Клинически поражения при лихеноидных реакциях являются унилатеральными, у пациента в анамнезе имеется прием лекарственных средств или перенесенные трансплантации. Гистопатологически также определяется более глубоко расположенный лихеноидный инфильтрат, в котором, по сравнению с поражениями при плоском лишае, значительно больше эозинофилов, плазматических клеток и гранулоцитов. В эпителии наблюдается локальный паракератоз, утолщение зернистого слоя эпителия [3, 9].

Гистопатологические критерии плоского лишая прописаны ВОЗ, однако они не предполагают дифференцировку плоского лишая и лихеноидных реакций. Согласно ВОЗ, при соответствии гистологической и клинической картин выставляется диагноз «плоский лишай», во всех остальных случаях – «лихеноидная реакция» [9].

Аутоиммунные буллезные заболевания – это группа редких хронических воспалительных заболеваний, которые клинически проявляются образованием пузырей и эрозий на поверхности кожи и/или слизистой оболочки.

Выделяют две основные группы патологий: пузырчатка и пемфигоиды. Вульгарная пузырчатка характеризуется наличием аутоантител против кератиноцитов и формированием на неизменной слизистой внутриэпидермальных пузырей, возникающих за счет явления акантолиза [10, 11, 12]. Такие пузыри нестойкие и легко вскрываются, приводя к образованию болезненных эрозий и язв [13].

По разным данным, в 60–80 % случаев поражения слизистой оболочки полости рта при данных патологиях являются начальным признаком заболевания [12, 13]. При буллезном пемфигоиде наблюдается образование антител против структурных белков дермо-эпителиального соединения (преимущественно BP180 и BP230), клинически данная патология манифестирует в виде напряженных пузырей и эрозий на коже или слизистой оболочке [10, 14]. Полость рта у таких пациентов поражается в 30 % случаев [14].

Буллезные дерматозы являются полиэтиологическими заболеваниями: влиять на их развитие могут экология, генетика, эпигенетические факторы, характер иммунной регуляции. Эффекторами в патогенезе данных заболеваний являются аутоантитела (преимущественно IgG или IgA, в патогенезе буллезного пемфигоида также участвуют IgE [14]), Т- и В-лимфоциты, воспалительные цитокины. Роль В-лимфоцитов заключается в образовании аутоантител, а также презентацией антигенов Т-лимфоцитам. Последние увеличивают выживаемость и дифференцировку аутореактивных В-лимфоцитов, продукцию ими антител, поддерживают воспаление и разрушение тканей через секрецию цитокинов. Также установлено, что изменение фенотипов Т-клеток ведет к снижению периферической толерантности и стимулирует выработку аутоантител В-лимфоцитами [10, 12].

Дифференциальная диагностика аутоиммунных дерматозов представляет собой непростую задачу для врача-стоматолога. Клиническое обследование пациента не позволяет точно поставить диагноз, по его результатам можно лишь заподозрить заболевание [11, 12], поскольку клинически проявления дерматозов на поверхности слизистой схожи между собой, характерны атипичные формы, а также патологии, сочетающие в себе признаки нескольких заболеваний (например, буллезная форма плоского лишая, характеризующаяся формированием напряженных пузырей [4, 6]).

В настоящее время наиболее точным из доступных врачу-стоматологу методов диагностики заболеваний слизистой является гистологический метод исследования биопсийного материала. Однако для его проведения требуется время, достаточная квалификация врача и его компетентность в данном вопросе. Более того, результат исследования может варьировать в зависимости от качества взятия биопсии (например, при вульгарной пузырчатке возможна отслойка эпидермиса и постановка ошибочного диагноза в связи с неинформативностью биопсийного материала [11]), а также квалификации врача-патоморфолога, дающего заключение [5].

Повысить точность и быстроту постановки диагноза возможно благодаря применению допол-

нительных методов диагностики. Одним из наиболее распространенных и чувствительных методов является реакция прямой иммунофлуоресценции (прямая РИФ). Она применяется в случаях невозможности постановки диагноза по данным основных методов обследования и позволяет обнаруживать экспрессию антител в области поражений (при плоском лишае – отложения IgM в виде коллоидных телец, фибриноген в основании зоны мембраны, при буллезном пемфигоиде – фиксированный в эпителии IgG) [3, 11, 12, 13]. По некоторым данным, прямая РИФ является решающим методом в постановке диагноза буллезный пемфигоид [14]. На кафедре консервативной стоматологии БГМУ ранее был предложен метод определения прямой аутофлуоресценции тканей. Данный метод низкокзатратен, неинвазивен, высоко чувствителен в отношении различной патологии СОПР. Он основан на изменении аутофлуоресценции тканей в связи с происходящими в них физиологическими и патологическими процессами и перераспределением веществ-флуорофоров. Так, установлено, что при типичной и буллезной формах плоского лишая характерно снижение аутофлуоресценции тканей, выраженное значительно, чем при лейкоплакии [5]. Применяются также серологические методы (непрямая РИФ, иммуноферментный анализ/ИФА), позволяющие определить наличие циркулирующих в крови аутоантител [3, 11, 12, 14]. Данные методики непоказательны при плоском лишае [3]. При диагностике буллезного пемфигоида с помощью ИФА IgG против BP180 обнаруживается в 79–93 % случаев, его уровень коррелирует с тяжестью заболевания, IgG против BP230 обнаруживаются реже (57–63 %), корреляция с тяжестью заболевания отсутствует [14].

Существует множество высокотехнологичных методов диагностики (конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, ультразвуковое дерматоскопирование, иммуноблоттинг, оптическая когерентная томография, контактная биомикроскопия и другие), однако они являются дорогостоящими и требуют наличия оборудования и специалиста [11].

«Золотым стандартом» в дифференциальной диагностике считается иммуногистохимическое исследование/ИГХ-исследование [11]. Данная методика позволяет определить наличие экспрессии определенных маркёров, провести качественную и количественную оценку воспалительного инфильтрата, распределение маркёра в слизистой оболочке. В настоящее время ИГХ-исследование биопсийного материала широко используется учеными ближнего и дальнего зарубежья [7, 11, 12, 15, 16, 19] для определения характерных особенностей воспалительного инфильтрата при различных дерматозах СОПР, поиска характерных особен-

ностей для каждой из патологий с целью облегчения дифференциальной диагностики. Нами ранее были охарактеризованы воспалительные инфильтраты при заболеваниях пародонта [17], в результате чего были обнаружены закономерности в патогенезе различных форм патологии пародонта. Исследование маркеров воспаления при помощи иммуногистохимических реакций при аутоиммунных дерматозах позволит в последующем разработать патогенетическую терапию, направленную на подавление ключевых участников патогенеза. Так, уже применяются генно-инженерные препараты моноклональных антител, таких как ритуксимаб (антитела против CD20) [10, 13] и омализумаб (анти-IgE) [14] при лечении вульгарной пузырчатки и буллезного пемфигоида соответственно. Данные препараты позволяют снизить дозы глюкокортикостероидов в составе базисной терапии, а впоследствии и вовсе полностью отменить их использование. Более того, в комбинации с гормональными препаратами антитела снижают риск рецидивов и ускоряют наступление ремиссии, что благоприятно сказывается на прогнозе заболевания у пациентов с тяжелым течением [18].

Цель: установить характер экспрессии CD3, CD20 и CD68 при патологии слизистой оболочки рта.

Задачи:

1. Изучить базу гистологических заключений биопсий;
2. Исследовать биоптаты СОПР на маркеры CD3, CD20 и CD68 в выделенных группах;
3. Установить значения показателей, характеризующих экспрессию каждого из маркеров, в каждой из групп для стромы и эпителия в отдельности;
4. Сравнить полученные показатели различных групп пациентов с применением критерия Манна-Уитни.

Материалы и методы

Исследован 21 биоптат слизистой оболочки рта, полученный у пациентов, проходивших лечение на кафедре консервативной стоматологии УО БГМУ, а также база гистологических заключений данных биопсий. Для анализа были выбраны Т и В-лимфоциты, а также макрофаги, на поверхности которых экспрессируются соответственно CD3, CD20 и CD68 антигены.

Нами было выделено 3 группы пациентов в соответствии с нозологической формой, качественный и количественный состав групп представлен в таблице 1. Обращаем ваше внимание, что буллезная форма плоского лишая включена как в группу плоского лишая, так и в группу буллезных поражений, поскольку вопрос о классификации данной формы остается дискуссионным в научном сообществе.

Таблица 1. Состав исследуемых групп

Группа	Патология	Количество биоптатов
Плоский лишай	ПЛ, типичная форма	6
	ПЛ, буллезная форма	2
	ПЛ, эрозивно-язвенная форма	4
	ПЛ, типичная форма	1
Лихеноидные реакции	Лихеноидные реакции	2
Буллезные поражения	ПЛ, буллезная форма	2
	Буллезный пемфигоид	4
	Вульгарная пузырчатка	2

Далее проводилось иммуногистохимическое исследование на серийных парафиновых срезах с использованием моноклональных антител к CD3, CD20 и CD68. Для морфометрического анализа выполняли сканирование препаратов с применением цифрового слайд-сканера MotiсEasyScan с последующим программным анализом экспрессии маркеров в материале слизистой оболочки рта с использованием AperioImageScope v.12.4.0.5043. Статистический анализ проведен в программе Statistica 10.

Рассчитаны следующие показатели:

1. Позитивность – отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей, %.
2. Общая интенсивность ИГХ-реакции – отношение суммы интенсивностей негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей.
3. Доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью – отношение числа позитивных пикселей с высокой и умеренной интенсивностью к общему числу позитивных и негативных пикселей, %.
4. Индекс интенсивности в иммунопозитивных участках – отношение суммы интенсивностей пикселей с высокой, средней и низкой интенсивностью к числу позитивных пикселей.

Расчет критерия Манна-Уитни проводился для сравнения параметров групп плоского лишая и буллезных поражений. Сравнение с лихеноидными реакциями не проводилось, поскольку данная группа не содержит достаточное количество биопсий для соответствия критерию Манна-Уитни (минимальное количество – 3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

1. Результаты изучения базы гистологических заключений: особенности патоморфологии

Гистологически при плоском лишае наблюдаются так называемые пограничные изменения – нечеткая базальная мембрана, полосовидный

лихеноидный стромальный инфильтрат, плотно прилегающий к эпителию (преимущественно лимфоцитарный), а также очаговый экзоцитоз лимфоцитов в эпителий. Также характерна вакуолярная дегенерация в базальном и шиловидном слоях, акантоз и образование телец Сиватта в базальном слое. При буллезной форме ПЛ к вышеописанным изменениям добавляется образование щелей и пузырей.

Лихеноидные реакции хоть и схожи с поражениями при ПЛ клинически, однако имеют характерные черты, позволяющие дифференцировать данные патологии. При лихеноидных реакциях отсутствуют изменения базальной мембраны, в строме присутствует воспалительный полосовидный инфильтрат, по составу плазмоцитарный (в отличие от ПЛ). Обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация в эпителии, а также увеличение числа митозов в базальном слое эпителия.

Основной гистологический признак буллезных поражений – формирование пузырей и щелей, различается их локализация: при буллезном пемфигоиде характерно субэпидермальное расположение, при вульгарной пузырчатке – интраэпидермальное. Одним из отличительных признаков вульгарной пузырчатки является наличие в полостях пузырей акантолитических клеток, также именуемых клетками Тцанка. Для буллезного пемфигоида характерно присутствие лимфоцитарного инфильтрата с примесью эозинофилов, что указывает на аллергический компонент в патогенезе данного заболевания.

2. Показатели экспрессии в группе плоского лишая

Показатель позитивности максимален по стромальному CD20 и CD3 (как в строме, так и в эпителии). Среди нозологических форм позитивность достигает наибольших значений при буллезной и эрозивно-язвенной формах. Минимальны значения позитивности по эпителиальным CD20 и CD68 (рис. 1А).

Обратная ситуация наблюдается по показателю общего индекса ИГХ-реакции: наибольшие значения характерны для эпителиальных CD20 и CD68. Среди форм плоского лишая максимален данный показатель при типичной и атипичной формах (рис. 1Б).

При изучении показателя доли пикселей с высокой и умеренной интенсивностью обнаружена та же закономерность, что и для показателя позитивности (рис. 1В).

Индекс интенсивности в иммунопозитивных участках наибольший при атипичной форме плоского лишая. Среди маркеров он достигает максимума для эпителиального CD68 (рис. 1Г).

Полученные данные коррелируют с изменениями, наблюдаемыми при патоморфологическом исследовании, а также с патогенезом плоского лишая: стромальный лимфоцитарный инфильтрат представлен преимущественно В-клетками, одной из функций которых является антигенпрезентация и активация Т-лимфоцитов, являющихся

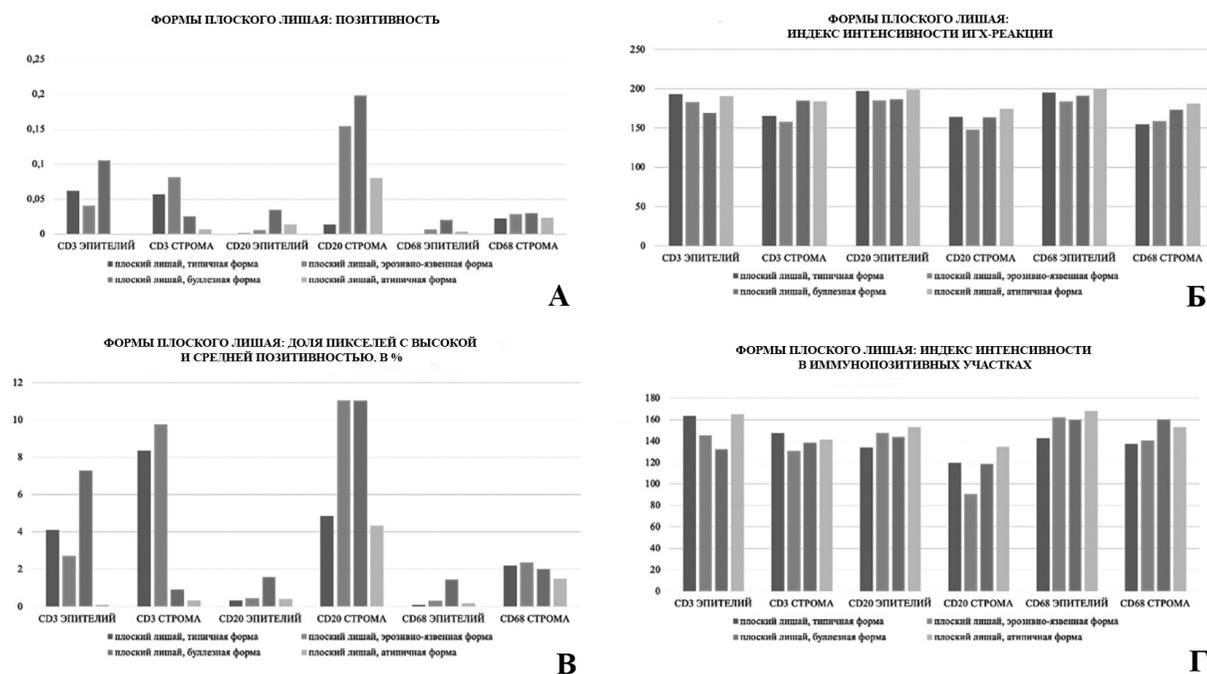


Рис. 1. Показатели экспрессии в группе плоского лишая: А – позитивность; Б – общий индекс интенсивности ИГХ-реакции; В – доля пикселей с высокой и средней позитивностью; Г – индекс интенсивности в иммунопозитивных участках

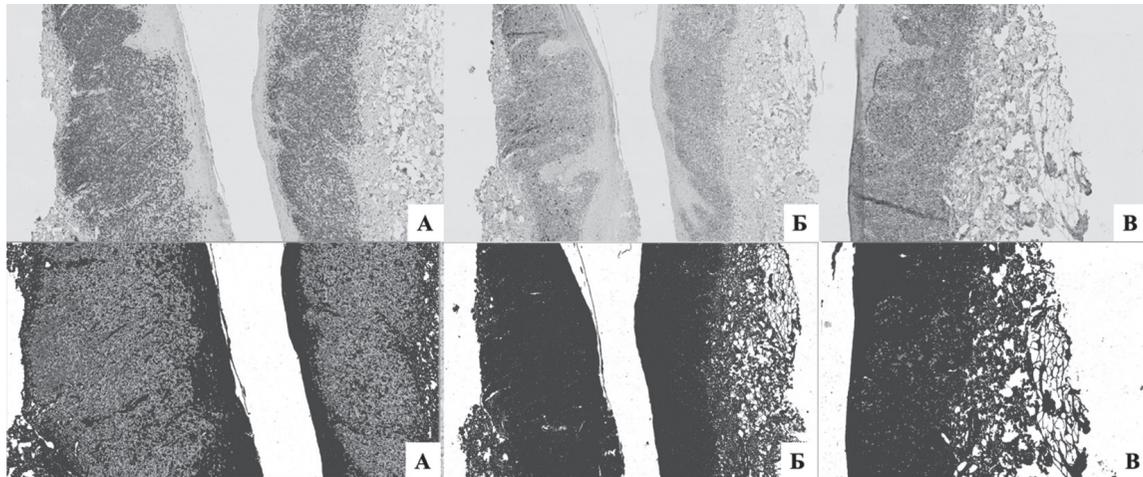


Рис. 2. Сканы препаратов при типичной форме плоского лишая (верхний ряд – обработанные иммуногистохимически, нижний – обработанные иммуногистохимически и прошедшие морфометрический анализ): А – CD3, Б – CD20, В – CD68

эффекторными клетками плоского лишая. Разрушение базальной мембраны обеспечивает их дальнейший экзоцитоз в эпителий и его повреждение. Экспрессия макрофагов низкая, что свидетельствует об отсутствии макрофагальной защиты. На рис. 2 представлены сканы препаратов, обращаем ваше внимание на скопления коричневых точек на сканах верхнего ряда и на оранжево-красные пиксели на сканах нижнего ряда. Данные элементы представляют собой скопления искомым иммунных клеток.

3. Показатели экспрессии в группе лихеноидных реакций

По изученным показателям наблюдаются закономерности, аналогичные наблюдаемым в группе плоского лишая. Различия составляют значения позитивности: в группе лихеноидных реакций полученные значения в 2–2,5 раза меньше значений аналогичных показателей в группе плоского лишая (рис. 3).

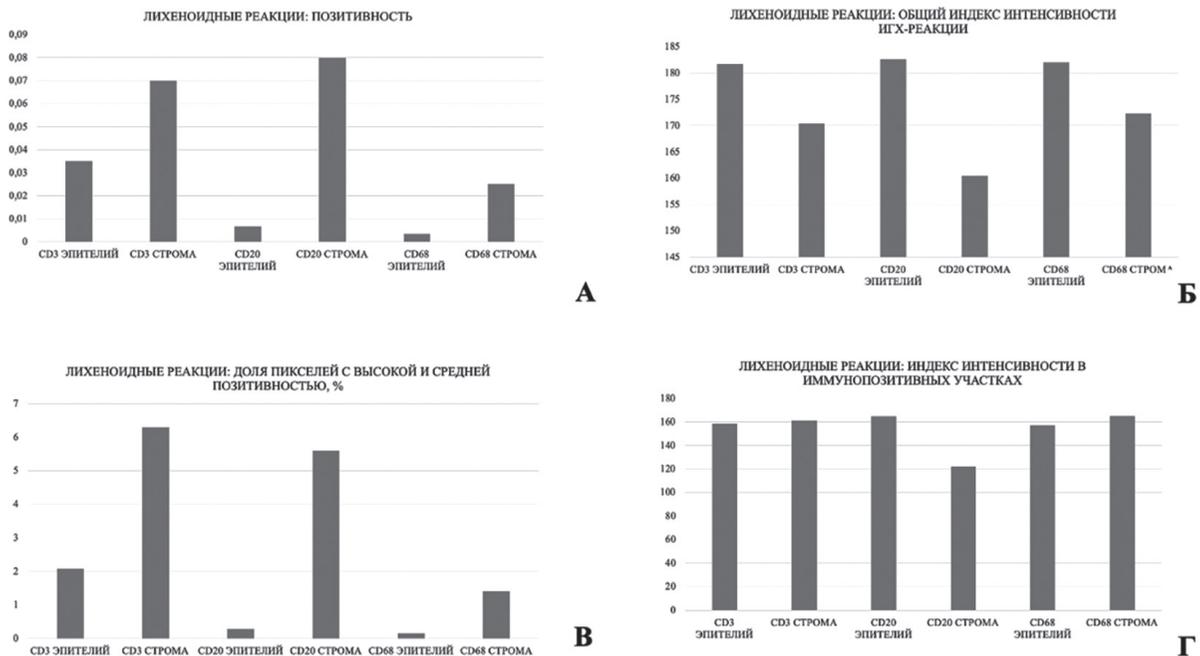


Рис. 3. Показатели экспрессии в группе лихеноидных реакций: А – позитивность; Б – общий индекс интенсивности ИГХ-реакции; В – доля пикселей с высокой и средней позитивностью; Г – индекс интенсивности в иммунопозитивных участках

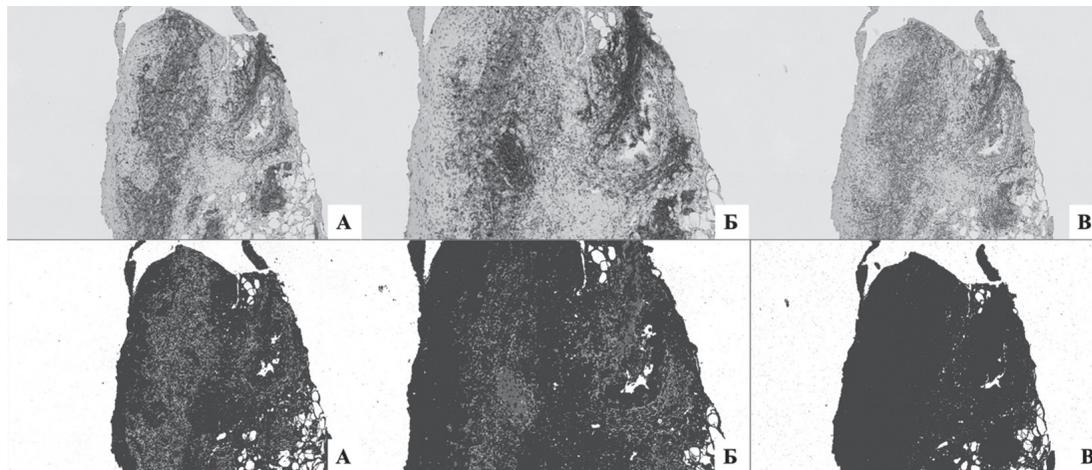


Рис. 4. Сканы препаратов при лихеноидных реакциях (верхний ряд – обработанные иммуногистохимически, нижний – обработанные иммуногистохимически и прошедшие морфометрический анализ): А – CD3, Б – CD20, В – CD68

Менее активный характер воспаления и меньшая выраженность стромального инфильтрата обуславливает отсутствие изменений базальной мембраны при лихеноидных реакциях. Более того, макрофагальная экспрессия несколько выше, что обеспечивает более высокий уровень защиты от аутореактивных клеток (рис. 4).

4. Показатели экспрессии в группе буллезных поражений

Среди маркёров наибольшая позитивность наблюдается по стромальному CD20, а также по CD3 в эпителии и строме. Аналогично ранее описанным

группам, минимальные значения характерны по показателям эпителиальных CD20 и CD68. Максимум позитивность достигает при буллезном пемфигоиде и буллезной форме плоского лишая (рис. 5А).

Для общего индекса интенсивности ИГХ-реакции наблюдается противоположная картина: наибольших значений он достигает по эпителиальным CD20 и CD68, среди нозологических форм он выше при вульгарной пузырчатке (рис. 5Б).

Показатель доли пикселей с высокой и умеренной позитивностью в данной группе имеет те же закономерности, что и показатель позитивности (рис. 5В).

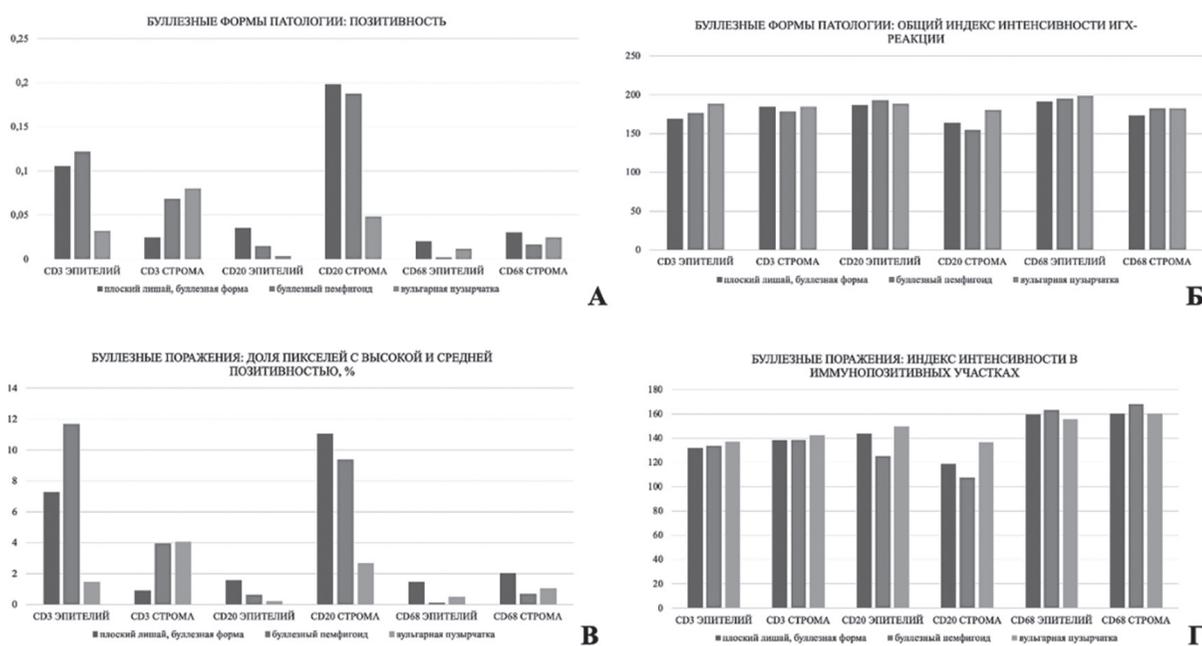


Рис. 5. Показатели экспрессии в группе буллезных поражений: А – позитивность; Б – общий индекс интенсивности ИГХ-реакции; В – доля пикселей с высокой и средней позитивностью; Г – индекс интенсивности в иммунопозитивных участках

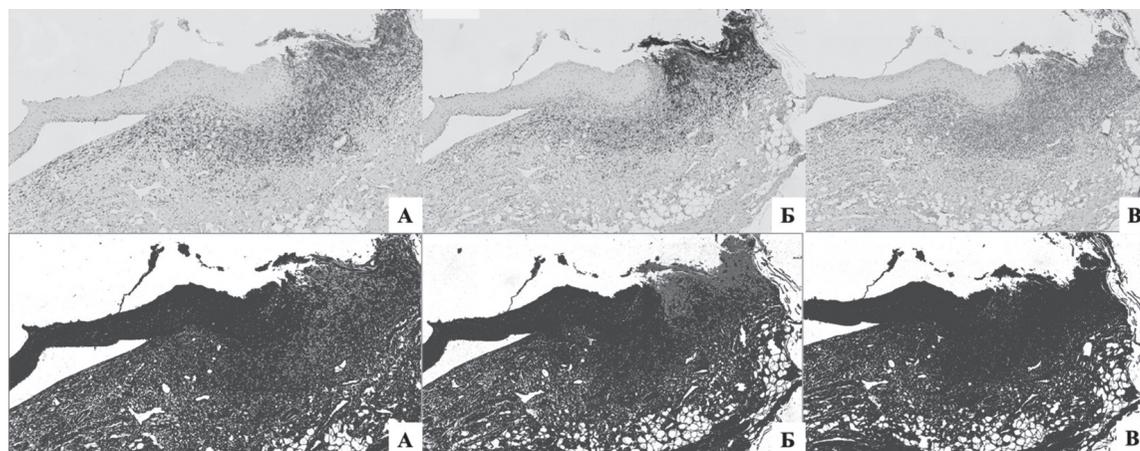


Рис. 6. Сканы препаратов при буллезном пемфигоиде (верхний ряд – обработанные иммуногистохимически, нижний – обработанные иммуногистохимически и прошедшие морфометрический анализ): А – CD3, Б – CD20, В – CD68

Таблица 2. Критерий Манна-Уитни для сравнения показателей групп плоского лишая и буллезных поражений

Критерий Манна-Уитни для сравнения показателей групп плоского лишая и буллезных поражений ($p < 0,05$)					
		Показатель			
	Маркёр	Позитивность	Общая интенсивность ИГХ-реакции	Доля пикселей с высокой и средней позитивностью	Индекс интенсивности в иммунопозитивных участках
Эпителий	CD3	0,051803078	0,027620811	0,069045205	0,00768925
	CD20	0,001345047	0,102770109	0,147110087	0,164391013
	CD68	5,93455E-06	0,116320039	0,202734657	0,131091336
Строма	CD3	0,003463759	0,006285813	0,00768925	0,069045205
	CD20	0,008385228	0,07918111	0,07918111	0,090405402
	CD68	0,018621272	0,001054677	0,000295098	0,001054677

Индекс интенсивности в иммунопозитивных участках достигает максимума для CD68 в эпителии и строме (рис. 5Г).

Высокая экспрессия В-лимфоцитов в строме объясняет антиген-зависимое разрушение базальной мембраны при буллезном пемфигоиде и буллезной форме плоского лишая. В эпителии выше активность Т-лимфоцитов. Что касается вульгарной пузырчатки, наибольшая экспрессия наблюдается для стромальных Т-лимфоцитов, что объясняется их участием в разрушении межклеточных связей и развитием акантолиза. Активность макрофагальной защиты снижена, среди всех форм патологий экспрессия макрофагов выше при буллезной форме плоского лишая (рис. 6).

5. Оценка критерия Манна-Уитни для изученных показателей

По критерию Манна-Уитни мы сравнивали показатели для групп плоского лишая и буллезных поражений. Группа лихеноидных реакций в сравнение, не включена, поскольку она не соответст-

вует условиям критерия (недостаточное количество значений в группе). Результаты приведены в табл. 2. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Наибольшее количество статистически значимых различий между группами выявлено по показателю позитивности (пять маркёров из шести). По эпителиальному CD3 статистически значимые различия имеются по общей интенсивности ИГХ-реакции и индексу интенсивности в иммунопозитивных участках. По всем показателям статистически достоверные различия имеются по стромальному CD68.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об активном участии в патогенезе иммунных форм заболеваний слизистой оболочки рта стромальных Т- и В-лимфоцитов и эпителиальных Т-лимфоцитов на фоне недостаточной макрофагальной защиты. По изученным показателям имеются статистически значимые различия. Планируется дальнейшее

изучение данной темы. В перспективе данные настоящего исследования могут быть применены для разработки патогенетической терапии и методов экспресс-диагностики заболеваний слизистой оболочки, что позволит улучшить прогноз для данной группы пациентов, ускорить наступление ремиссии и облегчить работу врача-стоматолога на приеме.

Литература

1. Active inflammatory biomarkers in oral lichen planus / A. Santarelli [et al.] // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2015. – Vol. 28. – P. 562–568.
2. Evaluation of the Distribution of Candida Species in Patients with Dysplastic and Nondysplastic Oral Lichen Planus Lesions / F. Rezazadeh [et al.] // BioMed Research International. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6.
3. Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: a Narrative Review / D. I. Rotaru [et al.] // Acta clinica Croatica. – 2020. – Vol. 3. – P. 513–522.
4. Латышева, С. В., Будевская, Т. В., Качук, М. В. Клинические проявления плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Латышева, Т. В. Будевская, М. В. Качук // Современная стоматология. – 2014. – № 1. – С. 26–29.
5. Особенности флуоресценции слизистой оболочки полости рта в норме и при патологии / Л. А. Казеко [и др.] // Современная стоматология. – 2021. – № 1. – С. 6–9.
6. Рутковская, А. С. Клинические и морфологические проявления плоского лишая слизистой оболочки рта / А. С. Рутковская // Современная стоматология. – 2013. – № 1. – С. 17–20.
7. CD-1a immunexpression in oral lichen planus and oral lichenoid reaction / A. Majidian [et al.] // Caspian Journal of Dental Research. – 2020. – Vol. 2. – P. 26–34.
8. Клинико-иммунологические аспекты развития красного плоского лишая / В. Ю. Уджуху [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 1. – С. 18–21.
9. Clinicopathologic Correlation of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: A Preliminary Study / M. Mravak-Stipetić [et al.] // The Scientific World Journal. – 2014. – Vol. 2014. – P. 6.
10. Fang, H., Li, Q., Wang, G. The role of T cells in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid / H. Fang, Q. Li, G. Wang // Autoimmunity Reviews. – 2020. – Vol. 19, iss. 11. – P. 1–9.
11. Современные методы дифференциальной диагностики истинной (аутоиммунной) пузырчатки и буллезного пемфигоида / С. Б. Ткаченко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 3. – С. 17–22.
12. Булгакова, А. И., Хисматуллина, З. Р., Габидуллина, Г. Ф. Распространенность, этиология и клинические проявления пузырчатки / А. И. Булгакова, З. Р. Хисматуллина, Г. Ф. Габидуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11. – № 6. – С. 86–90.
13. Ритуксимаб в лечении ребенка с вульгарной пузырчаткой: клиническое наблюдение / Н. Н. Мурашкин

[и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 407–413.

14. Тихоновская, И. В., Катина, М. А. Субэпидермальные буллезные дерматозы. Часть II. Буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых оболочек, приобретенный буллезный эпидермолиз / И. В. Тихоновская, М. А. Катина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 7–15.

15. Langerhans Cells, T Cells, and B Cells in Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia / Amal Dafar [et al.] // International Journal of Dentistry. – 2022. – Vol. 2022. – Article ID 5430309. – 8 pages.

16. T regulatory cells and other lymphocyte subsets in patients with bullous pemphigoid / T. Gambichler [et al.] // Clinical and Experimental Dermatology. – 2017. – Vol. 42. – Iss. 6. – P. 632–637.

17. Казеко, Л. А., Летковская, Т. А., Богомолова, А. А. Характеристика воспалительного инфильтрата при патологии периодонта / Л. А. Казеко, Т. А. Летковская, А. А. Богомолова // Современная стоматология. – 2023. – № 2. – С. 73–79.

18. Дрожжина, М. Б., Кошкин, С. В. Значимость определения уровня сывороточного иммуноглобулина Е при пузырных дерматозах / М. Б. Дрожжина, С. В. Кошкин // Вятский медицинский вестник. – 2024. – № 1. – С. 14–18.

19. Значимость иммуногистохимических маркеров в оценке состояния слизистой оболочки рта / К. А. Березкин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 9. – С. 5–10.

References

1. Active inflammatory biomarkers in oral lichen planus / A. Santarelli [et al.] // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2015. – Vol. 28. – P. 562–568.
2. Evaluation of the Distribution of Candida Species in Patients with Dysplastic and Nondysplastic Oral Lichen Planus Lesions / F. Rezazadeh [et al.] // BioMed Research International. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6.
3. Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: a Narrative Review / D. I. Rotaru [et al.] // Acta clinica Croatica. – 2020. – Vol. 3. – P. 513–522.
4. Latysheva, S. V., Budevskaya, T. V., Kachuk, M. V. Klinicheskie proyavleniya ploskogo lishaya slizistoy obolochki rta / S. V. Latysheva, T. V. Budevskaya, M. V. Kachuk // Sovremennaya stomatologiya. – 2014. – № 1. – S. 26–29.
5. Osobennosti fluorescencii slizistoy obolochki polosti rta v norme i pri patologii / L. A. Kazeko [i dr.] // Sovremennaya stomatologiya. – 2021. – № 1. – S. 6–9.
6. Rutkovskaya, A. S. Klinicheskie i morfologicheskie proyavleniya ploskogo lishaya slizistoy obolochki rta / A. S. Rutkovskaya // Sovremennaya stomatologiya. – 2013. – № 1. – S. 17–20.
7. CD-1a immunexpression in oral lichen planus and oral lichenoid reaction / A. Majidian [et al.] // Caspian Journal of Dental Research. – 2020. – Vol. 2. – P. 26–34.
8. Kliniko-immunologicheskie aspekty razvitiya krasnogo ploskogo lishaya / V. YU. Udzhuhu [i dr.] // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. – 2015. – № 1. – S. 18–21.

9. *Clinicopathologic Correlation of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: A Preliminary Study* / M. Mravak-Stipetić [et al.] // *The Scientific World Journal*. – 2014. – Vol. 2014. – 6 P.
10. Fang, H., Li, Q., Wang, G.. The role of T cells in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid / H. Fang, Q. Li, G. Wang // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Vol. 19, iss. 11. – P. 1–9.
11. *Sovremennye metody differencial'noj diagnostiki istinnoj (autoimmunnoj) puzyrchatki i bulleznogo pemfigoida* / S. B. Tkachenko // *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. – 2015. – № 3. – S. 17–22.
12. *Bulgakova, A. I., Hismatullina, Z. R., Gabidullina, G. F. Rasprostranennost', etiologiya i klinicheskie proyavleniya puzyrchatki* / A. I. Bulgakova, Z. R. Hismatullina, G. F. Gabidullina // *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. – 2016. – T. 11. – № 6. – S. 86–90.
13. *Rituximab v lechenii rebenka s vul'garnoj puzyrchatkoj: klinicheskoe nablyudenie* / N. N. Murashkin [i dr.] // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. – 2022. – T. 21. – № 5. – S. 407–413.
14. *Tihonovskaya, I. V., Katina, M. A. Subepidermal'nye bulleznnye dermatozy. CHast' II. Bulleznyj pemfigoid, pemfigoid slizistyh obolochek, priobretnennyj bulleznyj epidermoliz* / I. V. Tihonovskaya, M. A. Katina // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. – 2019. – T. 18. – № 3. – S. 7–15.
15. *Langerhans Cells, T Cells, and B Cells in Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia* / Amal Dafar [et al.] // *International Journal of Dentistry*. – 2022. – Vol. 2022. – Article ID 5430309. – 8 pages.
16. *T regulatory cells and other lymphocyte subsets in patients with bullous pemphigoid* / T. Gambichler [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2017. – Vol. 42. – Iss. 6. – P. 632–637.
17. *Kazeko, L. A., Letkovskaya, T. A., Bogomolova, A. A. Harakteristika vospalitel'nogo infil'trata pri patologii periodonta* / L. A. Kazeko, T. A. Letkovskaya, A. A. Bogomolova // *Sovremennaya stomatologiya*. – 2023. – № 2. – S. 73–79.
18. *Drozhdina, M. B., Koshkin, S. V. Znachimost' opredeleniya urovnya syvorotochnogo immunoglobulina E pri puzyrnyh dermatozah* / M. B. Drozhdina, S. V. Koshkin // *Vyatskij medicinskij vestnik*. – 2024. – № 1. – S. 14–18.
19. *Znachimost' immunogistohimicheskikh markerov v ocenke sostoyaniya slizistoj obolochki rta* / K. A. Berezkin [i dr.] // *Ural'skij medicinskij zhurnal*. – 2019. – № 9. – S. 5–10.

Поступила 12.06.2024 г.