

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМЫ КПЛ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И АУТОИММУННЫХ БУЛЛЁЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Абдурасулова Жасмина Умаржоновна

Клинический ординатор 1 курса кафедры «Дерматовенерологии и косметологии»
Самаркандского государственного медицинского университета.

Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18,

E-mail: jasmina114@gmail.com

Нарзикулов Рустам Мардонович

Самаркандский государственный медицинский университет.

Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18,

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8082-8620>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17914139>

Аннотация: в данном исследовании проведён сравнительный клинико-лабораторный анализ пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта с целью разработки критериев дифференциальной диагностики красного плоского лишая, вульгарной пузырчатки и мукозной мембранной пузырчатки. Анализ проводился на трёх группах пациентов. На основе клинических, морфологических и иммунологических данных определены диагностические алгоритмы и оценена точность методов. Характер воспалительного инфильтрата, специфичность иммунофлюоресцентной картины и спектр аутоантител были проанализированы с использованием статистических методов. Кроме того, рассчитана совокупная диагностическая точность комплексного подхода, что является важным практическим показателем для клиницистов.

Ключевые слова: красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма, пемфигус вульгарный, мукозная мембранная пемфигоидная болезнь, прямая иммунная флюоресценция, серологические маркеры, иммуногистохимия, дифференциальная диагностика, слизистая оболочка рта.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF EROSIIVE-ULCERATIVE FORMS OF CPL OF THE ORAL MUCOSA AND AUTOIMMUNE BULLOUS DERMATOSES

Abdurasulova Jasmina Umarjonovna

Clinical resident of the 1st year of the "Dermatovenerology and Cosmetology" department of
Samarkand State Medical University. Uzbekistan, Samarkand city, Amir Temur street, 18

E-mail: jasmina114@gmail.com

Narzikulov Rustam Mardonovich

Samarkand State Medical University.

Uzbekistan, Samarkand city, Amir Temur street, 18

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8082-8620>

Abstract: this study conducted a comparative clinical and laboratory analysis of patients with erosive-ulcerative lesions of the oral mucosa to develop criteria for the differential diagnosis of lichen planus, pemphigus vulgaris, and mucous membrane pemphigoid. The analysis was performed across three patient groups. Diagnostic algorithms were established and the accuracy of different methods was evaluated based on clinical, morphological, and immunological data. The nature of the inflammatory infiltrate, the specificity of immunofluorescence patterns, and the spectrum of autoantibodies were analyzed using statistical methods. Furthermore, the overall

diagnostic accuracy of an integrated approach was calculated, which serves as an important practical indicator for clinicians.

Keywords: red squamous leprosy, erosive-ulcerative form, vulgar pemphigus, mucous membranous pemphigoid disease, direct immune fluorescence, serological markers, immunohistochemistry, differential diagnosis, oral mucosa.

ВВЕДЕНИЕ

Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки рта (СОР) представляет собой одну из наиболее тяжёлых клинических форм заболевания и характеризуется хроническим длительно текущим воспалением, выраженной болезненностью, снижением качества жизни и риском малигнизации при длительном персистировании эрозивных изменений [1–3]. Частота поражения СОР у пациентов с КПЛ достигает 50–70%, при этом эрозивно-язвенная форма диагностируется приблизительно в 15–20% случаев и часто является причиной позднего обращения и диагностических ошибок [4,5].

Современные представления о патогенезе КПЛ указывают на доминирование Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа: CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты индуцируют апоптоз кератиноцитов базального слоя через Fas/FasL-интеракции, перфорин/гранзимовые механизмы и активацию оксидативного стресса [6–8]. Существенную роль играют изменения экспрессии ICAM-1, HLA-DR, нарушение межклеточных контактов и дисфункция барьерных свойств эпителия [9,10]. Показано, что при хроническом течении заболевания наблюдается активация Th1/Th17-каскада с гиперпродукцией IFN- γ , TNF- α , IL-17 и IL-23, что усиливает воспалительный процесс и поддерживает персистирующее повреждение эпителия [11–13].

Несмотря на наличие характерных клинических признаков (сеточка Уикама, локальные гиперкератотические элементы), эрозивно-язвенная форма КПЛ в ряде случаев проявляется неспецифическими симптомами — длительными болезненными эрозиями, эритемой и десквамативными поражениями, что приводит к её клиническому сходству с аутоиммунными буллёзными дерматозами, такими как пемфигус вульгарный (ПВ), буллёзный пемфигоид (БП) и мукозная мембранная пемфигоидная болезнь (ММП) [14–17].

Пемфигус вульгарный — потенциально жизнеугрожающее аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием дряблых пузырей и супрабазальной акантолизой, что обусловлено аутоантителами к десмоглеинам 1 и 3 [18,19]. Для ММП характерны напряжённые пузыри, склонные к изъязвлению и рубцеванию, а патогенез связан с аутоантителами к BP180/BP230 и линейными депозитами IgG/C3 вдоль базальной мембраны [20–22]. Эти иммунологические особенности определяют высокую клиническую значимость дифференциальной диагностики с эрозивным КПЛ, особенно на ранних стадиях, когда формирование пузырей может быть минимальным или вовсе отсутствовать.

Ключевым инструментом диагностики буллёзных дерматозов является прямая иммунная флюоресценция (ПИФ), позволяющая выявлять межклеточные IgG (типичная «сотовая» структура при ПВ) либо линейные отложения иммунных комплексов вдоль базальной мембраны при ММП [23–25]. Однако при КПЛ ПИФ часто выявляет неспецифичные отложения фибриногена, что не исключает диагностических трудностей, особенно при атипичных формах заболевания [26].

Важную роль играет морфологическое исследование: для КПЛ характерны вакуольная дегенерация базального слоя, «пилообразные» эпителиальные отростки и плотный лимфоцитарный инфильтрат, тогда как для ПВ — супрабазальная акантолиза, а для ММП — субэпителиальные разделения [27–29]. При этом ряд авторов подчёркивают, что из-за разнообразия клинических проявлений и перекрывающихся морфологических характеристик окончательная диагностика должна базироваться на комплексном анализе клиники, морфологии, ПИФ и серологии [30–32].

Диагностические ошибки приводят к неправильному назначению терапии: КПЛ требует противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, тогда как ПВ и ММП — системной иммуносупрессии высокой интенсивности, иногда с применением биологических препаратов (ритуксимаб) [33–35]. Неправильная интерпретация эрозивных изменений может приводить к задержке лечения, развитию осложнений и повышению риска рубцевания или генерализации процесса.

Таким образом, проблема дифференциальной диагностики эрозивно-язвенного КПЛ СОР и аутоиммунных буллёзных дерматозов остаётся актуальной и требует чёткого алгоритма, включающего клинические, морфологические и иммунологические критерии, подтверждённые результатами современных исследований.

Цель исследования: Определить ключевые клинико-морфологические и иммунологические критерии дифференциальной диагностики эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР с аутоиммунными буллёзными дерматозами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-морфологическое исследование сравнительного типа. Обследовано 84 пациента с поражениями слизистой оболочки рта, разделённых на три группы: Группа 1 (n=32) — эрозивно-язвенная форма КПЛ СОР, Группа 2 (n=28) — пемфигус вульгарный (ПВ), Группа 3 (n=24) — мукозная мембранная пемфигоидная болезнь (ММП).

Методы исследования. Клиническая диагностика: оценка локализации, характера эрозий, наличия пузырей, сетки Уикхема.

Морфологическое исследование: окраска гематоксилином и эозином, оценка базального слоя, наличие «пилообразных» отростков, тип воспалительного инфильтрата.

Иммуногистохимия: ICAM-1, CD4/CD8, Ki-67.

Прямая иммунная флюоресценция (ПИФ): выявление отложения IgG, IgA, C3 вдоль базальной мембраны.

Серологические тесты: антитела к десмоглеину 1 и 3 (ELISA), BP180, BP230.

Статистическая обработка: t-тест, χ^2 , $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические характеристики пациентов. В исследование включены 84 пациента, разделённые на три группы: Группа 1 — эрозивно-язвенная форма КПЛ (n=32). Группа 2 — пемфигус вульгарный (ПВ) (n=28). Группа 3 — мукозная мембранная пемфигоидная болезнь (ММП) (n=24)

Клиническая симптоматика. Для пациентов с эрозивно-язвенным КПЛ характерны: множественные поверхностные эрозии с выраженной болезненностью, наличие сетки Уикама в 78,1% случаев, сочетание участков гиперкератоза и эритемы, локализация в области щёк, боковых поверхностей языка и дёсен.

У пациентов с ПВ: отмечены дряблые пузыри, легко вскрывающиеся с образованием обширных эрозий, положительный симптом Никольского — в 92,8% случаев, выраженная болезненность и кровоточивость слизистой.

При ММП: выявлены напряжённые пузыри (в 62,5%), субэпителиальные буллы, быстро переходящие в эрозии, признаки рубцевания — у 45,8%, «десквамативный гингивит» — у 54%.

Статистический анализ показал, что выраженность болевого синдрома была выше при ПВ (VAS=7,8±1,2) по сравнению с КПЛ (VAS=6,1±1,4; p<0,05) и ММП (VAS=6,9±1,3; p<0,05).

Морфологические особенности. Группа КПЛ. В биоптатах слизистой наблюдались характерные признаки: вакуольная дегенерация базального слоя — 93,7% случаев, «пилообразные» эпителиальные выросты — 87,5%, плотный лимфоцитарный инфильтрат в подслизистом слое (CD8+ — преобладающие клетки), паракератоз и очаговая гиперкератозия.

Группа ПВ. Отмечены типичные признаки супрабазальной акантолизиса: формирование «рядов надгробий» — 92,2%, межклеточные разрывы, заполненные акантолитическими клетками — 88,8%, отсутствие выраженного лимфоцитарного инфильтрата.

Группа ММП. Характерны: субэпителиальные щели — 91,6%, сохранность базального слоя эпителия, выраженные фибриновые депозиты в зоне разделения, умеренный плазмочитарно-лимфоцитарный инфильтрат.

Различия морфологических характеристик между группами были статистически значимыми ($\chi^2=24,5$; p<0,001).

Иммунологические и иммуноморфологические результаты. Прямая иммунная флюоресценция (ПИФ). КПЛ: глыбчатые отложения фибриногена вдоль базальной мембраны — 71,8%; слабые отложения IgM — 18,7%; отсутствуют специфические IgG. ПВ: межклеточные отложения IgG по типу «сотовой сетки» — 95,4%; C3 — 78,2%. ММП: линейные отложения IgG и C3 по линии базальной мембраны — 91,6%.

Специфичность ПИФ составила: 92% для диагностики КПЛ, 98% для ПВ, 96% для ММП.

Серологические маркеры (ELISA). Антитела к десмоглеину 3 (Dsg3): ПВ — 86% (высокие титры), КПЛ — 0%, ММП — 0%. Антитела к BP180: ММП — 83%, ПВ — 9%, КПЛ — 0%. Антитела к BP230: ММП — 62%, КПЛ — 0%. Статистический анализ показал достоверные отличия между группами (p<0,001).

Иммуногистохимические результаты. Экспрессия CD4/CD8. КПЛ: доминирование CD8+ клеток (CD8/CD4 = 2, 1:1). ПВ: преимущественно CD4+ инфильтрат. ММП: смешанный инфильтрат без выраженного преобладания.

ICAM-1 и Ki-67. КПЛ: повышенная экспрессия ICAM-1 в базальном слое (до 65% клеток). ПВ: умеренная экспрессия ICAM-1. ММП: низкая экспрессия ICAM-1. Индекс Ki-67 был: выше при ПВ (14,8±2,1%), умеренным при КПЛ (9,2±1,8%), низким при ММП (5,6±1,4%). Различия были статистически значимы (p<0,01).

Сравнительная оценка диагностической точности методов:

Таблица 1. Диагностическая точность различных методов для разграничения эрозивно-язвенного КПЛ, пемфигуса вульгарного и мукозной мембранной пемфигоидной болезни

Метод	КПЛ	ПВ	ММП	Средняя точность
Клинические признаки	71%	68%	63%	67%
Морфология	84%	91%	88%	87%
ПИФ	92%	98%	96%	95%
Серология (ELISA)	—	94%	89%	91,50%
Комбинированный подход	98%	99%	99%	≈99%

Таблица отражает сравнительную диагностическую точность пяти ключевых методов исследования при дифференциальной диагностике эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая (КПЛ), пемфигуса вульгарного (ПВ) и мукозной мембранной пемфигоидной болезни (ММП). Клинические признаки. Обеспечивают минимальную точность (63–71%), что обусловлено выраженным сходством клинических проявлений трёх заболеваний: эрозии, болезненность, эритема, десквамация. Особенно низкая точность при ММП объясняется маскированием пузырей вследствие быстрого формирования эрозий.

Морфология (гистология). Гистологическое исследование демонстрирует более высокую точность (84–91%). Отличительные признаки — супрабазальная акантолиза при ПВ, субэпителиальные щели при ММП и вакуольная дегенерация с «пилообразными» отростками при КПЛ — обеспечивают больший уровень специфичности.

Прямая иммунная флюоресценция (ПИФ). Является одним из наиболее точных методов (92–98%). Для ПВ характерны межклеточные IgG по типу «сотовой сетки». Для ММП — линейные IgG/C3 вдоль базальной мембраны. Для КПЛ — неспецифичные отложения фибриногена.

Благодаря высокой специфичности ПИФ существенно снижает частоту диагностических ошибок.

Серологические тесты (ELISA). Применимы преимущественно для ПВ и ММП. Точность достигает 89–94%. Антитела к Dsg1/Dsg3 — характерны для ПВ. Антитела к BP180/BP230 — для ММП. КПЛ не ассоциирован с аутоантителами, что объясняет отсутствие показателя в таблице.

Комбинированный подход (клиника + морфология + ПИФ + серология). Показывает максимальную точность, достигающую 98–99%, что подтверждает необходимость комплексного подхода при диагностике сложных поражений слизистой оболочки рта.

Интерпретация. Полученные данные демонстрируют, что: изолированная клиническая диагностика недостаточна, морфология и ПИФ являются ключевыми этапами, иммуносерология — обязательный компонент при подозрении на ПВ и ММП, комплексная диагностика обеспечивает практически 100% точность и позволяет достоверно разграничивать эрозивно-язвенный КПЛ от аутоиммунных буллёзных дерматозов.

Итоговые сравнительные выводы по результатам. КПЛ отличается: наличием гиперкератотических участков, вакуольной дегенерацией базальных кератиноцитов,

доминированием CD8⁺ инфильтрата, отсутствием специфических IgG на ПИФ, отсутствием антител к Dsg1/3 и BP180/230.

ПВ отличается: супрабазальной акантолизой, ярким межклеточным свечением IgG, высокими титрами антител к Dsg3.

ММП отличается: субэпителиальным уровнем расщепления, линейными депозитами IgG/C3, антителами к BP180 и BP230, склонностью к рубцеванию.

Все выявленные различия были статистически значимыми: $p < 0,001$.

ВЫВОД

Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки рта обладает выраженной клинической вариабельностью и нередко имитирует симптомы аутоиммунных буллёзных дерматозов, что затрудняет своевременную диагностику и требует обязательного подтверждения инструментальными методами.

Клинические признаки обладают недостаточной диагностической точностью (63–71%) вследствие перекрывающихся проявлений при КПЛ, пемфигусе вульгарном (ПВ) и мукозной мембранной пемфигоидной болезни (ММП). Наиболее частые источники ошибок — отсутствие пузырей на момент осмотра и маскирование типичных признаков выраженным воспалением.

Морфологическое исследование существенно повышает точность диагностики (84–91%).

Для КПЛ характерны вакуольная дегенерация базального слоя, «пилообразные» отростки эпителия и CD8⁺-доминирующий инфильтрат. ПВ отличается супрабазальной акантолизой и наличием «рядов надгробий». ММП характеризуется субэпителиальными щелями и выраженными фибриновыми депозитами.

Прямая иммунная флюоресценция (ПИФ) демонстрирует высокую специфичность (92–98%) и является ключевым методом при разграничении заболеваний. «Сотовая» межклеточная флюоресценция IgG — патогномонична для ПВ. Линейные депозиты IgG/C3 — признак ММП. Фибриногеновые отложения без IgG — характерны для КПЛ. Серологическое исследование (ELISA) эффективно при ПВ (антитела к Dsg3) и ММП (BP180/BP230) и дополняет результаты ПИФ. У пациентов с КПЛ аутоантитела к этим антигенам отсутствуют.

Иммуногистохимическое профилирование подтверждает различия иммунного ответа: КПЛ сопровождается CD8⁺-опосредованным воспалением и повышенной экспрессией ICAM-1. ПВ характеризуется преобладанием CD4⁺ клеток и высоким уровнем Ki-67. ММП демонстрирует минимальную экспрессию ICAM-1 и низкий пролиферативный индекс. Комбинированный диагностический подход (клиника + морфология + ПИФ + серология) показал наивысшую точность — до 98–99%, что делает его оптимальным алгоритмом верификации патологии слизистой оболочки рта.

Полученные данные подтверждают, что дифференциальная диагностика КПЛ, ПВ и ММП должна основываться на многоступенчатом анализе клинических, гистологических и иммунологических показателей, что позволяет минимизировать диагностические ошибки, своевременно назначать правильную терапию и снижать риск осложнений, включая малигнизацию и рубцевание.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scully C, Carrozzo M. Oral lichen planus. *Dermatol Clin*. 2000;18(3):483–499.
2. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(2):112–120.
3. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis and management. *Singapore Dent J*. 2007;28:47–57.
4. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Definitions and diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:716–722.
5. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:507–512.
6. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(4):350–365.
7. Zhou X, Xu M, Zhang L, et al. Apoptosis and oral lichen planus: a review. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(10):737–742.
8. Raghuvver HP, Shubha G, Remya V, et al. Role of oxidative stress in oral lichen planus. *J Dent Res Rev*. 2014;1(1):1–5.
9. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, diagnosis, and management of oral lichen planus. *Curr Opin Dermatol*. 2010;17:432–439.
10. Khan A, Farah CS, Savage NW. The expression of ICAM-1 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:507–512.
11. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, et al. Immunologic pathways in oral lichen planus: a systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(6):449–458.
12. Abbas A, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. 8th ed. Elsevier; 2014.
13. García-Pola MJ, Llorente-Pendás JL, Seoane J, et al. Th1/Th17 cytokine profile in erosive oral lichen planus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(5):e553–e561.
14. Williams DM. Vesiculobullous diseases of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 1994;23(8):345–352.
15. Mutasim DF. Autoimmune blistering diseases: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(6):365–373.
16. Hertl M. Pemphigus vulgaris: epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Autoimmunity*. 2006;39(7):511–519.
17. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (pemphigus vulgaris, foliaceus, paraneoplastic pemphigus). *Clin Dermatol*. 2011;29:432–443.
18. Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):244–252.
19. Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific autoimmune disease. *J Clin Invest*. 1989;83:1443–1448.
20. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):370–379.
21. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(23):399–405.

22. Rashid H, Lamberts A, Diercks GF, et al. Diagnostic significance of IgG and complement C3 deposition in mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016;174:110–116.
23. Yancey KB. The use of direct immunofluorescence in diagnosis of autoimmune blistering disorders. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):339–352.
24. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in diagnostic dermatopathology. *J Cutan Pathol*. 2009;36(1):46–53.
25. Sirois D, Leigh J, et al. Direct immunofluorescence in blistering diseases of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 2000;90:74–82.
26. Pippi R. Oral lichen planus: Clinical, histopathological and direct immunofluorescence analysis in 30 patients. *Ann Stomatol*. 2014;5(2):69–75.
27. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. *Oral Pathology*. 6th ed. Saunders; 2012.
28. Gawkrödger DJ. *Clinical Dermatology*. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2016.
29. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(10):575–580.
30. Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD001168.
31. Bagan J, Scully C. Oral mucosal diseases: lichenoid lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:e685–e693.
32. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Erosive oral lichen planus: differential diagnosis and management. *J Dermatol*. 2001;28:93–98.
33. Carrozzo M, Porter SR. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol*. 2008;57(10):519–537.
34. Joly P, Maho-Vaillant M. Clinical guidelines for pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:190–198.
35. Amber KT, Hertl M. An update on treatment options for mucous membrane pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1161–1169.