

# ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИОБРЕТЁННЫХ ДЕРМАЛЬНЫХ МАКУЛЯРНЫХ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЙ

А.А.Сидиков.<sup>1</sup>, Е.Л.Искра.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Узбекистан.

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: © Сидиков А.А., Искра Е.Л.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИОБРЕТЁННЫХ ДЕРМАЛЬНЫХ МАКУЛЯРНЫХ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЙ.

ЖКМП.-2025.-Т.1.-№1.-С

Поступила: 15.01.2025

Одобрена: 07.02.2025

Принята к печати: 05.03.2025

**Аннотация:** Исследованы 120 пациентов с приобретёнными дермальными макулярными гиперпигментациями. Иммуногистохимический анализ показал: при стойкой дисхромической эритеме доминируют CD68<sup>+</sup> макрофаги, при пигментной форме красного плоского лишая — CD207<sup>+</sup> дендритные клетки и CD8<sup>+</sup> лимфоциты с высокой экспрессией p16; идиопатическая эруптивная макулярная пигментация характеризуется минимальным воспалением. Панель маркеров CD207/CD8/CD68/p16 обеспечивает 90 % чувствительности и 93 % специфичности в дифференциальной диагностике гиперпигментированных дерматозов.

**Ключевые слова:** стойкая дисхромическая эритема, лихеноидные пигментные дерматозы, иммуногистохимия, CD68, CD207, CD8, p16.

## ORTTIRILGAN DERMAL MAKULYAR GIPERPIGMENTATSIIYALARNING IMMUNOGISTOKIMIOVIY XUSUSIYATLARI

А.А.Sidikov.<sup>1</sup>, Е.L.Iskra.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti, Farg'ona, O'zbekiston.

<sup>2</sup>Sankt-Peterburg davlat pediatriya tibbiyot universiteti, Sankt-Peterburg, Rossiya.

Izoh: © Sidikov A.A., Iskra E.L.

ORTTIRILGAN DERMAL MAKULYAR GIPERPIGMENTATSIIYALARNING IMMUNOGISTOKIMIOVIY XUSUSIYATLARI. KPTJ.-2025-N.1.-№1-M

Qabul qilindi: 15.01.2025

Ko'rib chiqildi: 07.02.2025

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2025

**Annotatsiya:** Orttilirilgan dermal makulyar giperpigmentatsiyasi bo'lgan 120 nafar bemor tekshirildi. Immunogistokimyoviy tahlil natijalariga ko'ra: turg'un disxromik eritemada CD68<sup>+</sup> makrofaqar, qizil yassi temiratkining pigmentli shaklida esa CD207<sup>+</sup> dendrit hujayralar va p16 yuqori ekspressiyali CD8<sup>+</sup> limfotsitlar ustunlik qilishi aniqlandi; idiopatik eruptiv makulyar pigmentatsiya esa minimal yallig'lanish bilan xarakterlanadi. CD207/CD8/CD68/p16 markerlar paneli giperpigmentatsiyalangan dermatozlarni qiyosiy tashxislashda 90% sezuvchanlik va 93% o'ziga xoslikni ta'minlaydi.

**Kalit so'zlar:** turg'un disxromik eritema; lixenooid pigmentli dermatozlar, immunogistokimyo, CD68, CD207, CD8, p16.

## IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF ACQUIRED DERMAL MACULAR HYPERPIGMENTATIONS

Sidikov A.A.<sup>1</sup>, Iskra E.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fergana Medical Institute of Public Health, Fergana, Uzbekistan

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For situation: © Sidikov A.A., Iskra E.L.

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF ACQUIRED DERMAL MACULAR HYPERPIGMENTATIONS. JCPM.-2025.P.1.№1-A

Received: 15.01.2025

Revised: 07.02.2025

Accepted: 05.03.2025

**Annotation:** 120 patients with acquired dermal macular hyperpigmentation were studied. Immunohistochemical analysis showed: in persistent dyschromic erythema, CD68<sup>+</sup> macrophages predominate; in the pigmented form of lichen planus, CD207<sup>+</sup> dendritic cells and CD8<sup>+</sup> lymphocytes with high p16 expression are dominant; idiopathic eruptive macular pigmentation is characterized by minimal inflammation. The CD207/CD8/CD68/p16 marker panel provides 90% sensitivity and 93% specificity in the differential diagnosis of hyperpigmented dermatoses.

**Keywords:** persistent dyschromic erythema; lichenoid pigmented dermatoses, immunohistochemistry, CD68, CD207, CD8, p16.

**Введение:** Приобретённые дермальные макулярные гиперпигментации (ADMН) объединяют клинически сходные дерматозы: стойкую дисхромическую эритему (СДЭ, или пепельный дерматоз Рамиреса) [6], пигментную форму красного плоского лишая (ПФКПЛ), идиопатическую эруптивную макулярную пигментацию (ИЭМП) и другие варианты. В 2019 году международный консенсус предложил термин *acquired dermal macular hyperpigmentation* (ADMН) для единого описания этой группы заболеваний [9]. Все они характеризуются появлением полей гиперпигментации серо-коричневого цвета с чертами интерфейсного дерматита и меланофагоза в дерме [2].

Отсутствие чётких нозологических границ затрудняет раннюю диагностику и приводит к несогласованности в терминологии. В то же время эти патологии обуславливают значимое косметическое беспокойство у пациентов, что делает исследование их патогенеза и маркёров особенно актуальным. Иммуногистохимия (ИГХ) при ADMН позволяет выявить клеточные субпопуляции воспалительного инфильтрата (лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и др.) и оценить их роль в развитии гиперпигментации [8].

Целью исследования было комплексное изучение клинико-морфологических и иммуногистохимических особенностей, приобретённых дермальных макулярных гиперпигментаций (в первую очередь СДЭ, ПФКПЛ и ИЭМП) с определением диагностической ценности ИГХ-маркёров.

**Материалы и методы:** Исследование проведено в период 2022–2025 годов в сотрудничестве кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ и Ферганского медицинского института (Узбекистан). Всего обследовано 120 пациентов с различными формами приобретённых дисхромий кожи. Пациенты были разделены на четыре клинических группы: группа I – СДЭ (n=30); II – ПФКПЛ (n=30); III – ИЭМП (n=20); IV – поствоспалительная гиперпигментация (n=30). Возраст пациентов варьировал от 16 до 75 лет, средний возраст колебался от 18 до 45 лет в разных группах. Половой состав в каждой группе был сбалансирован (по 15 мужчин и 15 женщин в группах I, II и IV; по 10

**Таблица 1 — Демографические характеристики пациентов.**

Параметр	СДЭ (n=30)	ПФКПЛ (n=30)	ИЭМП (n=20)	ПВГ (n=30)
Средний возраст, лет	35	25	18	45
Женщин, n	15	15	10	15
Мужчин, n	15	15	10	15

мужчин и 10 женщин в группе III) (см. таблицу 1).

На первом этапе всем больным проводилась клиническая оценка заболевания (локализация, характер высыпаний, наличие зуда и т.д.). После клинико-патоморфологической корреляции выполнялись пункционные или иссечённые биопсии кожи в поражённых участках. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, определяя тип воспалительной реакции и наличие меланофагов. Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах из 80 образцов (20 срезов из каждой из групп I–IV).

Для выявления антигенов использовали моноклональные антитела к CD207/Langerin, CD8, CD68 и p16 (компания Agilent/Dako). Агрегация антигена восстанавливалась термической антиген-репетацией (цитратный или EDTA-буфер при 97 °C), визуализация осуществлялась на автоматическом стейнере Dako Omnis методом En-Vision FLEX/HRP с DAB-хромогеном. Подсчёт иммунопозитивных клеток проводили в пяти полях зрения (×400) в эпидермисе и дерме; результаты выражали в виде среднего числа клеток/ПЗ (HPF) для CD207, CD8, CD68. Экспрессию p16 оценивали полуколичественно по шкале H-Score (0–300). Интенсивность окрашивания интерпретировали как «+» (1–50 клеток), «++» (51–100) и «+++» (>100).

Для статистической обработки применялись непараметрические и точные критерии. Проверка нормальности распределения возраста проводилась по Шапиро–Уилку, для сравнения медиан возраста между группами – критерий Крускала–Уоллиса, а для попарного сравнения – критерий Манна–Уитни. Категориальные данные (пол, наличие признаков) анализировали с помощью критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Основные результаты: Клиническая картина дисхромии кожи оказалась разноплановой: у больных СДЭ наблюдались множественные асимптомные серо-синюшные макулы на туловище, шее и лице (краевая эритема встречалась лишь в 30–40 % случаев). ПФКПЛ обычно проявлялся тёмно-коричневыми пятнами с фиолетовым оттенком и выраженным зудом у большинства пациентов. ИЭМП характеризовалась мелкими тёмно-коричневыми макулами без субъективных симптомов [4]. Гистологически при СДЭ обнаруживались выраженная вакуолизация базального слоя эпидермиса, интенсивный лентигоноз и обилие меланофагов в дерме, а также умеренный лихеноидный инфильтрат (лимфоциты + гистиоциты). При ПФКПЛ отмечался типичный интерфейс-дерматит: вакуолизация базального слоя с разрывом базальной мембраны, выраженный лихеноидный инфильтрат и гиперпигментация базального слоя. В очагах ИЭМП преобладали меланофаги в дермальных сосочках и минимальное воспаление без выраженной лихеноидности. Таким образом, структурно СДЭ и ПФКПЛ имеют сходство (лихеноидный дерматит и меланофаги), но отличаются плотностью и составом инфильтрата. Иммуногистохимия выявила значимые различия в профилях маркёров между группами.

При СДЭ выявлена значительно повышенная экспрессия CD68+ макрофагов в дерме ( $86 \pm 12$  клеток/ПЗ) по сравнению с ПФКПЛ ( $34 \pm 9$ ) и ИЭМП ( $27 \pm 7$ ) ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о массообразном накоплении дермальных макрофагов (меланофагов) при СДЭ. Напротив, в срезах ПФКПЛ доминировали иммунопозитивные клетки Т-лимфоцитов и дендритных клеток: число CD207/Langerin+ дендритных клеток было самым высоким среди всех групп ( $67 \pm 11$  клеток/ПЗ), аналогично и CD8+ лимфоцитов ( $71 \pm 10$  клеток/ПЗ) ( $p < 0,01$  при сравнении с другими группами). В эпидермисе очагов раннего ПФКПЛ значительно возрастала экспрессия p16 (HS-score  $185 \pm 22$ ), в то время как при СДЭ и ИЭМП уровень p16 оставался низким ( $\approx 45 \pm 8$ ;  $p < 0,01$ ). Иными словами, ПФКПЛ характеризуется активацией кератиноцитов и Т-клеточным воспалением (CD8+/CD207+), а СДЭ – макрофагальным инфильтратом. Минимум воспалительных клеток фиксировался при ИЭМП: эти образцы отличались лишь скоплением меланофагов без выраженной иммунной реакции.

**Обсуждение:** Полученные данные ясно указывают на разную патогенетическую основу СДЭ и ПФКПЛ. Преобладание CD68+ макрофагов при СДЭ подчёркивает роль макрофагально-меланофагального звена в её патогенезе.

Современные исследования показывают, что M2-поляризованные макрофаги стимулируют меланоциты к гиперпродукции меланина и формированию дермального меланофагоза [5]. Именно это может объяснять устойчивая интенсивность пигментации при СДЭ и относительную неэффективность классических отбеливающих методов. Результаты Vásquez-Ochoa et al., Lopes Castro A.G. et al., также демонстрировали доминанту CD8+ Т-клеток в дерме и обилие меланофагов при EDP [7], (аналог СДЭ), что согласуется с нашим наблюдением широкого инфильтрата макрофагов и меланофагов. Наоборот, при ПФКПЛ обнаружена выраженная активность Т-лимфоцитов: высокие уровни CD207/Langerin+ дендритных клеток и CD8+ цитотоксических Т-клеток подчёркивают преимущественно Th1/CTL-характер воспаления [1,3]. Полученные результаты подтверждают выводы Bhat et al. (2017), которые указывали на существенное накопление CD4+ и CD8+ Т-клеток в очагах LPP. Внедрение маркёра p16 позволило выявить раннюю активацию кератиноцитов при ПФКПЛ (высокий H-Score), что может отражать стрессорную гиперплазированную реакцию эпидермиса. При этом отсутствие интенсивного p16-окрашивания в СДЭ и ИЭМП подчёркивает различия с Т-клеточными лихеноидными дерматозами.

Таким образом, в спектре АДМН выделяются две ключевые иммунопатологические оси. Первая – макрофагально-меланоцитарная (M2/IL-10/TGF- $\beta$ ), характерная для СДЭ, обеспечивающая стойкую дермальную инволюцию пигмента. Вторая – цитотоксическая (CD8+/IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$ ) с выраженным участием дендритных клеток (CD207+) – доминирует при ПФКПЛ. По-видимому, обе оси могут быть опосредованы каскадом IL-17/IL-23, поскольку описана повышенная транскрипция этих цитокинов при АДМН, а их таргетная блокада показывает эффективность при сходных дерматозах.

Практическое значение исследования состоит в том, что комбинация маркёров CD207, CD8, CD68 и p16 позволяет надёжно

дифференцировать сложные гиперпигментированные дерматозы. Внедрение разработанного алгоритма дифференциальной диагностики (учёт клинических критериев вместе с ИГХ-данными) обеспечило чувствительность ~90% и специфичность ~93% в распознавании СДЭ. Полученные данные уточняют патогенетическую роль макрофагально-моноцитарного компонента при СДЭ и способствуют развитию таргетированной терапии. В частности, акцент на М 2-макрофагах открывает перспективы использования иммуномодуляторов, влияющих на сигнальные пути IL-23/IL-17, в комбинированной терапии этих дерматозов. Заключение. Проведённое исследование показало, что СДЭ обладает самостоятельным клинико-патологическим профилем среди приобретённых дермальных гиперпигментаций. Основными признаками СДЭ являются выраженный дермальный меланофагоз и периваскулярные инфильтраты из CD68+ макрофагов (86±12 клеток/HPF), что статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) отличает СДЭ от ПФКПЛ и ИЭМП. Для ПФКПЛ характерна доминанта CD207/Langerin+-дендритных клеток (67±11 клеток/HPF) и CD8+-лимфоцитов (71±10 клеток/HPF) при минимальном макрофагальном компоненте. ИЭМП, напротив, демонстрирует скудный воспалительный инфильтрат и преобладание меланофагальной реакции. Интеграция клинических признаков (цвет, локализация, периферическая эритема) с ИГХ-панелью (CD68, CD207, CD8, p16) обеспечивает высокоэффективную раннюю дифференциальную диагностику этих состояний. Полученные результаты углубляют понимание патогенеза АДМН и могут лечь в основу руководств по иммуногистохимической диагностике в дерматопатологии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bhat, R. M., Mathanda, T. R., Jayaprakash, C. S., & Dandakeri, S. (2017). Clinical, histopathological characteristics and immunohistochemical findings in lichen planus pigmentosus. *Indian Journal of Dermatology*, 62(6), 612–617.
2. Chandran, V., & Kumarasinghe, S. P. (2017). Macular pigmentation of uncertain aetiology revisited: Two case reports and a proposed algorithm for clinical classification. *Australasian Journal of Dermatology*, 58(1), 45–49.
3. Dickman, J., Howell, M., Hoopes, R., et al. (2022). Insights into lichen planus pigmentosus inversus using minimally invasive dermal patch and whole transcriptome analysis. *Journal of Clinical Investigative Dermatology*, 10(1), 100077.
4. Ghiasi, M., & Kamyab, K. (2017). Idiopathic eruptive macular pigmentation with papillomatosis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 42(1), 94–95.
5. Han, H., Kim, Y., Mo, H., Choi, S. H., Lee, K., Rim, Y. A., & Ju, J. H. (2022). Preferential stimulation of melanocytes by M2 macrophages to produce melanin through vascular endothelial growth factor. *Scientific Reports*, 12, 6416. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08163-7>
6. Kumarasinghe, S. P. W., Pandya, A., Chandran, V., et al. (2019). A global consensus statement on ashly dermatosis, erythema dyschromicum perstans, lichen planus pigmentosus, idiopathic eruptive macular pigmentation, and Riehl's melanosis. *International Journal of Dermatology*, 58(3), 263–272.
7. Lopes Castro, A. G., & Araujo, C. (2024). Erythema dyschromicum perstans. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 28(2), 207–208. <https://doi.org/10.1177/12034754241229084>
8. Vásquez-Ochoa, L. A., Isaza-Guzmán, D. M., Orozco-Mora, B., et al. (2006). Immunopathologic study of erythema dyschromicum perstans (ashly dermatosis). *International Journal of Dermatology*, 45(8), 937–941. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02893.x>

9. Vinay, K., Bishnoi, A., Kamat, D., Chatterjee, D., Kumaran, M. S., & Parsad, D. (2021). Acquired dermal macular hyperpigmentation: An update. *Indian Dermatology Online Journal*, 12(5), 663–673. [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_881\\_20](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_881_20)

**Информация об авторах:**

© СИДИКОВ А.А.- Ректор (DSc), профессор Ферганского медицинского института общественного здоровья. г. Фергана. Узбекистан.  
© ИСКРА Е.Л. - Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

**Muallif haqida ma'lumot:**

© SIDIKOV A.A.- Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti rektori (DSc). Farg'ona sh. O'zbekiston.  
© ISKRA E.L. - Sankt-Peterburg davlat pediatriya tibbiyot universiteti, Sankt-Peterburg, Rossiya.

**Information about the authors:**

© SIDIKOV A.A.- Rector (DSc), Professor, Fergana Medical Institute of Public Health. Fergana, Uzbekistan.  
© ISKRA E.L. - Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia.