



Экстракорпоральная фотохимиотерапия и метотрексат в лечении атипичного красного плоского лишая полости рта

Молочков А.В.¹ • Молочкова Ю.В.¹ • Кильдюшевский А.В.¹ • Глазков А.А.¹

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям¹

Молочкова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 554 25 44.

E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Кильдюшевский Александр

Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹

Глазков Алексей Андреевич – мл. науч. сотр., отдел планирования, координации и внедрения научных исследований¹

Актуальность. В лечении атипичного красного плоского лишая (КПЛ) полости рта ряд авторов применяли метотрексат, отмечая при этом его хорошую переносимость. Сообщалось также о высокой эффективности у таких больных экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ), однако отдаленные результаты применения метотрексата и ЭФХТ, а также их комплексного использования при атипичном КПЛ отсутствуют. **Цель** – изучить клиническую эффективность и отдаленные результаты комбинации рутинной терапии с курсом ЭФХТ и однократной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг у больных с атипичным КПЛ полости рта и кожи. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование с активным контролем. Восемнадцать пациентов с различными формами атипичного КПЛ полости рта (гипертрофическая, эрозивно-язвенная, экссудативно-гиперемическая формы) и кожи (гипертрофическая, пигментная, атрофическая и фолликулярная формы) получали комплексное лечение с применением рутинной терапии (хлорохин, доксициклин, витамин В₆, аппликации кортикостероидных мазей), ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг. Для проведения ЭФХТ за 2 часа до процедуры пациент принимал 8-метоксипсорален, на клеточном сепараторе выделяли мононуклеарные клетки, которые подвергались длинноволновому ультрафиолетовому облучению ($\lambda = 320\text{--}400$ нм), после чего моноцитарная масса реинфузировалась пациенту. Курс лечения составлял 4 процедуры, проводимые через день. Инъекция метотрексата проводилась в середине курса ЭФХТ. Клиническая эффективность оценивалась с использованием шкалы активности кожного процесса Thongprasom и визуальной

аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки боли у пациентов с поражением полости рта. **Результаты.** Лечение переносилось удовлетворительно, не сопровождалось развитием иммунных нарушений, обусловленных применением метотрексата. Через месяц после 4-го сеанса ЭФХТ средний показатель по шкале Thongprasom снизился с 5 до $2,2 \pm 1,2$ балла ($p < 0,001$). Через 24 недели после лечения 15 (83,2%) пациентов не испытывали боли (0 баллов по ВАШ). Клинический эффект сопровождался существенным снижением корреляции CD3⁺CD8⁺ с CD38⁺ ($r = 0,47$; $p > 0,05$). При изучении результатов в сроки от 1 до 3 лет (в среднем $2,25 \pm 0,96$ года) в течение года рецидив отсутствовал у 13 (72,2%) пациентов, в течение 3 лет – у 7 (38,9%). **Заключение.** Полученные результаты позволяют считать метод комплексной терапии с применением ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекции метотрексата в дозе 10 мг альтернативой в терапевтическом подходе к рефрактерным поражениям КПЛ полости рта.

Ключевые слова: атипичный красный плоский лишай, красный плоский лишай полости рта, эрозивный красный плоский лишай, метотрексат, экстракорпоральная фотохимиотерапия

Для цитирования: Молочков АВ, Молочкова ЮВ, Кильдюшевский АВ, Глазков АА. Экстракорпоральная фотохимиотерапия и метотрексат в лечении атипичного красного плоского лишая полости рта. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):644–51. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-644-651.

Поступила 28.09.2017;
принята к публикации 26.10.2017

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Красный плоский лишай (КПЛ) полости рта – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта, поражающее 1–2% населения, чаще женщин в возрасте от 40 до 65 лет [1, 2]. Выделяют его атрофическую, буллезную, эрозивную, папулезную, пигментную, бляшечную и сетчатую формы [3]. Последняя встречается наиболее часто и признана типичной, клинически проявляется бессимптомной сеткой белого цвета. К атипичным формам КПЛ полости рта относится следующая по частоте – эрозивная, сопровождающаяся значительной болью и дискомфортом и характеризующаяся достоверно высоким (0,5–2%) злокачественным потенциалом [4–7]. Она плохо поддается лечению местными и системными кортикостероидами, местными ингибиторами кальциневрина, ретиноидами и иммуносупрессантами [8]. Терапия этими препаратами обычно не позволяет достичь полной, продолжительной ремиссии и часто сопровождается побочными эффектами [9]. Более обнадеживающие результаты при эрозивной форме КПЛ полости рта дает метотрексат [10]. Этот антагонист фолиевой кислоты с широким спектром противовоспалительного и иммуносупрессивного действий обеспечивает снижение клеточной пролиферации, повышение клеточного апоптоза, изменение в экспрессии молекул клеточной адгезии, оказывает влияние на продукцию цитокинов и, что особенно значимо, повышает уровень важного противовоспалительного агента – эндогенного аденозина [11, 12].

Метотрексат используется преимущественно при кожном [13] и вульвовагинальном КПЛ [14]. Однако ряд авторов с успехом применили его при КПЛ полости рта. Так, D.C. Torti и соавт. применяли метотрексат внутрь по 2,5–12,5 мг в неделю при тяжелых агрессивных формах орального КПЛ [9], переносимость препарата была хорошая [13].

Сообщалось также о высокой эффективности при эрозивном КПЛ полости рта использования экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) как в составе комплексной терапии, так и в качестве монотерапии [15–20].

Метод ЭФХТ основан на реинфузии мононуклеарных клеток, выделенных путем афереза после экспозиции 8-метоксипсоралена и воздействия ультрафиолетовых лучей спектра А. Механизм, объясняющий эффективность ее применения, еще недостаточно доказан, но высказывается мнение, что он может приводить к снижению субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови. Использование же ЭФХТ при

КПЛ было обосновано его эффективностью при реакции «трансплантат против хозяина», имеющей клиническое и патофизиологическое сходство с КПЛ. На протяжении довольно долгого времени применения метод оказался относительно безопасным в лечении лимфопролиферативных и аутоиммунных (пузырчатка, склеродермия и др.) заболеваний [21].

Между тем полный и длительный клинический эффект ЭФХТ при КПЛ полости рта наблюдался редко. Так, по данным A.D. Guyot и соавт., он отмечался в 1 из 8 случаев, G. Kante и соавт. – в 1 из 4 случаев. A. Zingoni и соавт. для получения положительного клинического эффекта при тяжелом, резистентном КПЛ полости рта потребовалось 16 курсов ЭФХТ, проводимых по 2 дня каждые 3 недели в течение 8 месяцев [20].

Исходя из этого целью нашего исследования было изучить клиническую эффективность и отдаленные результаты комбинации рутинной терапии с курсом ЭФХТ и однократной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг у больных с атипичным КПЛ полости рта и кожи.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование с активным контролем. Нами использовалась комбинация рутинной терапии (хлорохин внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки, доксициклин внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки, витамин В₆ внутримышечно по 1 мл ежедневно, аппликации кортикостероидных мазей) с курсом ЭФХТ (4 сеанса через день) и однократной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг (проводимой в середине курса ЭФХТ) в лечении 18 больных атипичным КПЛ. Проведение исследования было одобрено на заседании этического комитета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 9 от 17.11.2016).

Среди 18 больных было 9 мужчин и 9 женщин в возрасте от 23 до 66 лет (в среднем $46,56 \pm 12,68$ года). Семь человек страдали гипертрофическим, 6 – пигментным, 4 – атрофическим и 1 – фолликулярным КПЛ. В каждом случае кожный процесс ассоциировался с поражением слизистой оболочки полости рта (гипертрофическая форма отмечена у 8, эрозивно-язвенная – у 5, экссудативно-гиперемическая – у 5 пациентов); слизистые оболочки половых органов были поражены в 10 наблюдениях (в 3 случаях имели эрозивный, а в 7 – сетчатый характер).

Все пациенты поддерживали гигиену рта, при необходимости им проводилась санация полости рта и осуществлялся контроль за зубными пломбами и протезами.

Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 30 лет (медиана 12 месяцев). В 5 случаях длительность заболевания не превышала 1 года, в 7 она составляла от 1 до 3 лет, в том числе в 6 случаях процесс носил затяжной (от 7 до 30 лет), в 9 – рецидивирующий характер.

Пятнадцать пациентов лечились без эффекта ранее, из них 8 – системными кортикостероидными гормонами. Пациенты этой группы имели высокую частоту сопутствующей соматической патологии, включая язвенную болезнь желудка (4 случая), аутоиммунный тиреодит (5), сахарный диабет (4), гинекологические заболевания (7), пиелонефрит (2), висцеральную онкологическую патологию (2).

Изучение иммунного статуса у пациентов проводилось до и через 7–10 дней после ЭФХТ. Экспрессия антигенов на лимфоцитах определялась методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACSCanto (Becton Dickinson, США) с использованием панели моноклональных антител (Beckman Coulter, США) с реактогенной направленностью против большого спектра дифференцировочных антигенов, маркеров активации и адгезии CD3, CD4, CD8, CD16, CD11b, HLA-DR, CD25.

Что касается методики ЭФХТ, выделение мононуклеарных клеток проводилось с помощью клеточного сепаратора НАЕМОНЕТИС MCS+ (США) по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделялось около 50 мл концентрата мононуклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% растворе хлористого натрия, доводя общий объем до 200 мл. Клеточная суспензия подвергалась ультрафиолетовому воздействию на аппарате ультрафиолетового облучения крови «Юлия» при длине волны 380–420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8–1,2 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора использовался отечественный препарат Аммифурин (8-метоксипсорален) в дозе 0,6 мг/кг, который пациент принимал внутрь за 2 часа до процедуры. После воздействия ультрафиолетовым облучением клеточная суспензия реинфузировалась в течение 30 минут [21]. Процедура проводилась через 1–2 дня, курс лечения включал 4 процедуры.

При опросе у больных зарегистрированы жалобы на дискомфорт со стороны полости рта (ощущение жжения, боли, неприятный вкус во рту, изменение формы, цвета слизистой оболочки, отмечалась связь возникновения жалоб с приемом пищи, разговором и сном).

Выраженность поражений в полости рта оценивалась по шкале Thongprasom. Согласно

шкале «А» отсутствие элемента на слизистой оболочке приравнивалось к «0» баллов, наличие белой сетки без эритемы – к «1» баллу, белой сетки с участками атрофии менее 1 см² – к «2» баллам, белой сетки с участками атрофии более 1 см² – к «3» баллам, белой сетки с эрозивными участками менее 1 см² – к «4» баллам, белой сетки с эрозивным участком более 1 см² или изъязвлением – к «5» баллам. По шкале «Б» нормальная слизистая оболочка квалифицировалась как «1-я степень», бессимптомные сетчатые элементы – как «2-я степень», частичное улучшение – как «3-я степень», отсутствие улучшения – как «4-я степень», ухудшение – как «5-я степень» [22].

Субъективные ощущения пациента оценивались с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), отображенной в виде прямой горизонтальной или вертикальной полосы длиной 10 см. Пациент делал на полосе отметку, соответствующую субъективной интенсивности боли, испытываемой в момент проведения исследования. Расстояние между начальной точкой линии и отмеченным пациентом значением измеряли в сантиметрах и округляли до целого. Один сантиметр полосы соответствовал 1 баллу. После того как пациент отмечал на шкале значение, равное интенсивности боли, линейку переворачивали и оценивали полученный результат. Значение «0» на шкале означало отсутствие боли, а максимальное значение, равное 10, – мучительную и интенсивную боль.

Удовлетворенность пациента лечением оценивали следующим образом: «очень удовлетворен», «удовлетворен в чем-то», «не удовлетворен».

При статистическом анализе для описания количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и квартили ($Me [LQ; UQ]$), если распределение переменной отличалось от нормального. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для анализа взаимосвязи двух количественных переменных проводили анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (с расчетом статистической значимости различий коэффициентов между группами). Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с использованием критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни (при распределении переменных, отличном от нормального). Динамические изменения переменных внутри групп анализировали с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок или критерия Вилкоксона. Статистически значимым признавали уровень



$p < 0,05$. Анализ проводился с использованием программы Statistica 13.2 (Dell inc., США).

Результаты

Как видно из табл. 1 и 2, у больных до лечения отмечалось статистически значимое увеличение количества $CD3^+CD8^+$ клеток ($0,54 \pm 0,19 \cdot 10^9/\text{л}$), по сравнению с показателями здоровых доноров ($0,32 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$). Цитолитические лимфоциты $CD3^+CD8^+$ в этой группе также характеризовались высокой активностью, о чем свидетельствовала высокая степень их корреляции с молекулой CD38 ($r = 0,51$; $p < 0,05$), и возможностью к транс-эндотелиальному перемещению, на что указывала корреляционная зависимость с CD11b ($r = 0,68$; $p < 0,05$). Корреляционная зависимость этих цитолитических клеток с молекулой межклеточной адгезии CD50 ($r = 0,68$; $p < 0,05$) говорила о возможности этих клеток осуществлять взаимодействие со своим лигандом CD54 на кератиноцитах, индуцируя в них процессы апоптоза.

Количество естественных киллерных клеток CD16 в этой группе составляло $0,25 \pm 0,14 \cdot 10^9/\text{л}$, что не отличалось от показателей здоровых доноров ($0,24 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$) (табл. 3). Естественные киллерные клетки у данных пациентов не имели повышенной патологической активности

Таблица 1. Корреляция молекулярной активности и адгезии на $CD3^+CD8^+$ лимфоцитах у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых ($n = 18$) до лечения

Показатель	Абсолютное значение показателя, $10^9/\text{л}$	Коэффициент корреляции Спирмена (r)
CD38	0,97 [0,77; 1,17]	0,51*
CD11b	0,53 [0,42; 0,66]	0,68*
CD50	1,79 [1,49; 2,06]	0,68*
CD95	1,04 [0,87; 1,22]	0,57*

* $p < 0,05$

и повышенного уровня межклеточного взаимодействия, тем не менее возможности для транс-эндотелиальной миграции этих клеток сохранялись, о чем свидетельствовал статистически значимый коэффициент корреляции CD16⁺ и CD11b ($r = 0,49$; $p < 0,05$) (табл. 4).

Выраженность иммунных нарушений в группе больных, по-видимому, была связана с процессом истощения и блокирования активационных механизмов, необходимых для купирования воспалительного процесса в условиях более длительного, нередко рецидивирующего течения КПЛ полости рта и большей частоты тяжелых сопутствующих заболеваний у этих пациентов.

Таблица 2. Иммунологические показатели больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых до лечения в сравнении с контролем

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	Здоровые доноры ($n = 20$)		Больные до лечения ($n = 18$)		p между пациентами и здоровыми донорами	
	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$
CD3	62,5 [62; 63,6]	0,77 [0,67; 0,83]	74,45 [61,7; 77,60]	1,3 [1,11; 1,69]	0,055	0,000
CD4	37,19 \pm 1,22	0,45 [0,39; 0,5]	36,49 \pm 9,04	0,64 [0,53; 0,89]	0,763	0,001
CD8	25,54 \pm 0,83	0,32 [0,27; 0,35]	28,34 \pm 8,17	0,54 [0,45; 0,59]	0,184	0,000
CD20	7,25 [6,95; 7,45]	0,09 [0,08; 0,1]	5,15 [3,6; 6,5]	0,1 [0,07; 0,13]	0,003	0,221
HLA-DR	9,9 [9,7; 10]	0,12 [0,1; 0,14]	11,5 [7,6; 14,5]	0,22 [0,15; 0,29]	0,292	0,000
CD38	30,58 \pm 1,45	0,38 [0,32; 0,41]	52,42 \pm 11,05	0,97 [0,77; 1,17]	0,000	0,000
CD25	4,2 [4,05; 4,35]	0,05 [0,05; 0,05]	4,95 [3,4; 13,3]	0,09 [0,07; 0,23]	0,12	0,000
CD16	18,84 \pm 1,48	0,23 [0,19; 0,27]	12,88 \pm 4,97	0,2 [0,14; 0,32]	0,000	0,546
CD11b	26,84 \pm 0,76	0,34 [0,28; 0,35]	30,04 \pm 8,54	0,53 [0,42; 0,66]	0,146	0,000
CD50	88,8 [88,05; 89,05]	1,09 [0,93; 1,17]	96,35 [94,4; 97,8]	1,79 [1,49; 2,06]	0,000	0,000
CD95	48,15 [47,75; 48,95]	0,59 [0,52; 0,64]	53,85 [43,9; 62,2]	1,04 [0,87; 1,22]	0,065	0,000
CD4/CD8, ед	1,45 [1,4; 1,5]		0,93 [0,78; 1,1]		0,000	

**Таблица 3.** Коэффициент корреляции Спирмена (*r*) для молекулярной активности и адгезии на CD8⁺CD3⁺ лимфоцитах и CD16 клетках у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых до и после лечения

Показатель	CD8 ⁺ CD3 ⁺		CD16	
	до лечения (n=18)	после лечения (n=13)	до лечения (n=18)	после лечения (n=13)
CD38	0,51*	0,47**	0,28**	0,26**
CD11b	0,68*	0,36**	0,49*	0,55**
CD50	0,68*	0,59*	0,47**	0,25**
CD95	0,57*	0,67*	0,42**	0,32**

*p < 0,05

**p > 0,05

Таблица 4. Корреляция молекулярной активности и адгезии на CD16 клетках у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых до лечения

Показатель	Абсолютное значение показателя, 10 ⁹ /л	Коэффициент корреляции Спирмена (<i>r</i>)
CD38	0,97 [0,77; 1,17]	0,28
CD11b	0,53 [0,42; 0,66]	0,49*
CD50	1,79 [1,49; 2,06]	0,47

*p < 0,05

Комбинированное лечение с применением ЭФХТ и метотрексата все пациенты переносили удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов не зарегистрировано.

У всех пациентов после лечения отмечалось исчезновение зуда, в 15 (83,4%) случаях наступил полный регресс высыпаний (у 10 больных с исходом во вторичную гиперпигментацию, у 4 – в очаги атрофии, у одного пациента развилась псевдопелада Брока), в 3 (16,6%) – частичный регресс элементов в виде уменьшения интенсивности зуда.

Что касается поражения полости рта, то перед началом лечения все пациенты по шкале Thongprasom имели 5-ю степень активности со средней площадью поражения 4,2 ± 2,1 см² и выраженностью боли от 4,3 ± 3,2 балла по ВАШ. После 2-го сеанса ЭФХТ ни у одного пациента не было достигнуто улучшения до 1-й степени. Однако клинический ответ до 2-й степени получен у 8 (44,4%) пациентов, а до 3-й степени еще у 9 (50%). У 1 (15,6%) пациента клинического улучшения не было (4-я степень). Через неделю после 4-го сеанса ЭФХТ средний показатель по шкале Thongprasom снизился до 3,1 ± 1,2 балла, а еще через месяц – до 2,2 ± 1,2 балла (p < 0,001). Кроме того, все пациенты отметили прекращение боли, что было отражено в оценке по шкале ВАШ.

Следует особо отметить, что 15 (83,2%) пациентов не испытывали боли через 24 недели после лечения («0» баллов по ВАШ).

Субъективно 89,9% пациентов были очень удовлетворены улучшением и 1 (11,1%) был удовлетворен частично.

После комплексного лечения с применением ЭФХТ и метотрексата количество сывороточных CD3⁺CD8⁺ практически не изменилось (0,57 ± 0,16 10⁹/л), однако значительно уменьшился их активационный потенциал, на что указывало снижение их корреляционного взаимодействия с CD38 (r = 0,47; p > 0,05).

Уровень естественных киллерных клеток после лечения также существенно не менялся (0,25 [0,19; 0,33] 10⁹/л) (табл. 5), хотя способность их к трансэндотелиальной миграции снизилась, о чем говорило уменьшение коэффициента корреляции CD16⁺ с CD11b (r = 0,55; p < 0,05). Но факт наличия корреляции свидетельствует о сохранении свойственной киллерным клеткам возможности поддержания иммунологического надзора за патогенной микрофлорой полости рта.

Произошедшее после лечения существенное снижение корреляционного взаимодействия CD3⁺CD8⁺ клеток с CD38⁺ (r = 0,47; p > 0,05) указывало на значительное уменьшение активационного потенциала CD3⁺CD8⁺ клеток при сохранении возможности поддержания иммунологического надзора киллерными клетками за патогенной микрофлорой полости рта.

Таким образом, использование ЭФХТ в комплексе с метотрексатом при атипичном КПЛ полости рта и кожи было клинически эффективным, хорошо переносилось и не сопровождалось развитием обусловленных применением метотрексата иммунных нарушений.

При изучении отдаленных результатов лечения, прослеженных нами в сроки от 1 года до 3 лет (в среднем 2,25 ± 0,96 года), рецидив развился у 10 из 18 пациентов.

В течение одного года было отмечено отсутствие рецидива КПЛ на коже и в полости рта у 13 (72,2%) из 18 больных. В срок до 1 года рецидив произошел в 4 случаях из 17 явившихся на осмотр пациентов, при этом в каждом случае рецидивировал эрозивно-язвенный КПЛ полости рта. В срок до 2 лет рецидив произошел в 2 случаях (на осмотр явились 13 пациентов): у одного пациента рецидивировал экссудативно-гиперемический КПЛ полости рта, у другого произошел одновременный рецидив процесса на коже, представленного фолликулярной формой, и на слизистой полости рта, представленного

**Таблица 5.** Динамика иммунологических показателей у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	До лечения (n = 18)		После лечения (n = 13)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD3	74,45 [61,7; 77,6]	1,3 [1,11; 1,69]	74,9 [68,6; 78,3]	1,42 [1,16; 1,64]
CD4	36,49 ± 9,04	0,64 [0,53; 0,89]	38,77 ± 5,55	0,75 [0,57; 0,82]
CD8	28,34 ± 8,17	0,54 [0,45; 0,59]	30,37 ± 7,94	0,58 [0,47; 0,67]
CD20	5,15 [3,6; 6,5]	0,1 [0,07; 0,13]	5,8 [4,6; 9,5]	0,11 [0,09; 0,18]
HLA-DR	11,5 [7,6; 14,5]	0,22 [0,15; 0,29]	14,6 [12,2; 18,3]	0,24 [0,21; 0,39]
CD38	52,42 ± 11,05	0,97 [0,77; 1,17]	47,47 ± 13,52	0,91 [0,68; 1,05]
CD25	4,95 [3,4; 13,3]	0,09 [0,07; 0,23]	5,6 [4,2; 11,2]	0,1 [0,07; 0,24]
CD16	12,88 ± 4,97	0,2 [0,14; 0,32]	14,95 ± 7,72	0,25 [0,19; 0,33]
CD11b	30,04 ± 8,54	0,53 [0,42; 0,66]	37,25 ± 10,78*	0,73 [0,55; 0,88]
CD50	96,35 [94,4; 97,8]	1,79 [1,49; 2,06]	97,9 [95; 98,7]	1,82 [1,6; 1,92]
CD95	53,85 [43,9; 62,2]	1,04 [0,87; 1,22]	53,7 [46,7; 58,9]	1,05 [0,79; 1,12]
CD4/CD8, ед	0,93 [0,78; 1,1]		1 [0,89; 1,2]	

*p < 0,05, сравнение показателей внутри группы пациентов после лечения, критерий Стьюдента (для зависимых выборок) или критерий Вилкоксона (для распределения, отличного от нормального)

эрозивно-язвенной формой. В срок до 3 лет рецидив отмечен у 1 из 8 явившихся на осмотр больных – рецидивировал экссудативно-гиперемический КПЛ полости рта. В целом через 3 года рецидив КПЛ отсутствовал у 7 (38,9%) из 8 явившихся на контроль пациентов.

Троим больным с рецидивом эрозивно-язвенного КПЛ полости рта был проведен повторный курс ЭФХТ в сочетании с одной (10 мг) инъекцией метотрексата, после чего у них наступило выраженное клиническое улучшение с рецидивом в одном случае через 2 года.

Обсуждение и заключение

Обычно лечение КПЛ полости рта направлено на уменьшение боли и дискомфорта, то есть на улучшение качества жизни пациента, а не на достижение полного клинического излечения. С этой точки зрения, можно сказать, что комплексное лечение таких больных с использованием ЭФХТ и метотрексата привело к исчезновению боли

при высокой удовлетворенности лечением и, как следствие этого, к существенному улучшению качества жизни больных. Через 3 года рецидив КПЛ отсутствовал у 7 (38,9%) пациентов.

Длительный (более 1 года) безрецидивный период у 13 пациентов и выраженный клинический эффект от использования метода при рецидиве болезни в каждом из 3 случаев также указывают на преимущества представленного метода лечения атипичного КПЛ кожи и слизистых оболочек полости рта.

Полученные нами результаты согласуются с результатами D.C. Torti и соавт. [9], также отмечавших высокий эффект при лечении эрозивного КПЛ полости рта метотрексатом (внутрь по 2,5–12,5 мг в неделю), и позволяют считать метод комплексной терапии КПЛ полости рта с применением ЭФХТ и однократной внутримышечной инъекции метотрексата в дозе 10 мг альтернативой в терапевтическом подходе к рефрактерным поражениям КПЛ полости рта. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Юсупова ЛА, Ильясова ЭИ. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии. Практическая медицина. 2013;(1–4):13–6.
2. Караков КГ, Оганян АВ, Власова ТН, Мхитарян АК, Алфимова ОА. Оценка отдаленных результатов лечения красного плоского лишая противомаларийным препаратом последнего поколения. Медицинский алфавит. 2014;2(7):42–3.
3. Галченко ВМ, Галченко ЛИ, Бывальцева СЮ, Большедворская НЕ. Лечение больных



- с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта. Научный альманах. 2016;(4–3): 302–6. doi: 10.17117/na.2016.04.03.302.
4. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: an overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S158–61. doi: 10.4103/0975-7406.155873.
5. Greenberg MS. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral lichen planus and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(4):440–1. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.015.
6. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92–102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.
7. Chitturi RT, Devy AS, Nirmal RM, Sunil PM. Oral lichen planus: a review of etiopathogenesis, clinical, histological and treatment aspects. *J Interdiscipl Med Dent Sci.* 2014;2(5):142. doi: 10.4172/2376-032X.1000142.
8. Romero W, Giesen L, Navajas-Galimany L, Gonzalez S. Erosive lichen planus: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):84–6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164046.
9. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol.* 2007;143(4):511–5. doi: 10.1001/archderm.143.4.511.
10. Lajevardi V, Ghodsi SZ, Hallaji Z, Shafiei Z, Aghazadeh N, Akbari Z. Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(3):286–93. doi: 10.1111/ddg.12636.
11. Talme T, Bergdahl E, Sundqvist KG. Methotrexate and its therapeutic antagonists caffeine and theophylline, target a motogenic T-cell mechanism driven by thymosin- α 1 (TSP-1). *Eur J Immunol.* 2016;46(5):1279–90. doi: 10.1002/eji.201546122.
12. Haskó G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol.* 2013;4:85. doi: 10.3389/fimmu.2013.00085.
13. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e410–3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04654.x.
14. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):28–32. doi: 10.1097/LGT.0b013e318258bf5b.
15. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):553–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07647.x.
16. Bécherel PA, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette JC, Francès C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet.* 1998;351(9105):805. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78932-7.
17. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(11):889–94. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05759.x.
18. Elewa R, Altenburg A, Zouboulis CC. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):441–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10378.x.
19. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demecq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticosteroid-resistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135(3):209–12. doi: 10.1016/j.annder.2007.06.010.
20. Zingoni A, Deboli T, Savoia P, Bernengo MG. Effectiveness of extracorporeal photopheresis in the treatment of a case of refractory erosive lichen planus. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(2):119–21. doi: 10.1080/09546630902991468.
21. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, ред. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 152 с.
22. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinonide acetone compared with triamcinolone acetone in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1992;21(10):456–8. doi: 10.1111/j.1600-0714.1992.tb00974.x.
1. Yusupova LA, Ilyasova EL. Lichen acuminatus: modern aspects of pathogenesis and therapy methods. *Practical Medicine.* 2013;(1–4):13–6. Russian.
2. Karakov KG, Oganyan AV, Vlasova TN, Mhityan AK, Alfimova OA. Evaluation of the long-term results of the treatment for lichen planus with a last generation anti-malarial. *Medical Alphabet.* 2014;2(7):42–3. Russian.
3. Galchenko VM, Galchenko LI, Byvaltseva SYu, Bolshedvorskaya NE. Treatment of patients with lichen planus oral mucosa. *Science Almanac.* 2016;(4–3):302–6. doi: 10.17117/na.2016.04.03.302. Russian.
4. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: an overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S158–61. doi: 10.4103/0975-7406.155873.
5. Greenberg MS. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral lichen planus and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(4):440–1. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.015.
6. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92–102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.
7. Chitturi RT, Devy AS, Nirmal RM, Sunil PM. Oral lichen planus: a review of etiopathogenesis, clinical, histological and treatment aspects. *J Interdiscipl Med Dent Sci.* 2014;2(5):142. doi: 10.4172/2376-032X.1000142.
8. Romero W, Giesen L, Navajas-Galimany L, Gonzalez S. Erosive lichen planus: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):84–6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164046.
9. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol.* 2007;143(4):511–5. doi: 10.1001/archderm.143.4.511.
10. Lajevardi V, Ghodsi SZ, Hallaji Z, Shafiei Z, Aghazadeh N, Akbari Z. Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(3):286–93. doi: 10.1111/ddg.12636.
11. Talme T, Bergdahl E, Sundqvist KG. Methotrexate and its therapeutic antagonists caffeine and theophylline, target a motogenic T-cell mechanism driven by thymosin- α 1 (TSP-1). *Eur J Immunol.* 2016;46(5):1279–90. doi: 10.1002/eji.201546122.
12. Haskó G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol.* 2013;4:85. doi: 10.3389/fimmu.2013.00085.
13. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e410–3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04654.x.
14. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):28–32. doi: 10.1097/LGT.0b013e318258bf5b.
15. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):553–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07647.x.
16. Bécherel PA, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette JC, Francès C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet.* 1998;351(9105):805. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78932-7.
17. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. Treatment of



therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(11):889–94. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05759.x.

18. Elewa R, Altenburg A, Zouboulis CC. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):441–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10378.x.

19. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demeocq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticosteroid-resistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135(3):209–12. doi: 10.1016/j.jannder.2007.06.010.

20. Zingoni A, Deboli T, Savoia P, Bernengo MG. Effectiveness of extracorporeal photopheresis in the treatment of a case of refractory erosive lichen planus. *J Der-*

matolog Treat. 2010;21(2):119–21. doi: 10.1080/09546630902991468.

21. Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV. Photopheresis in dermatovenereology. Moscow: BINOM; 2014. 152 p. Russian.

22. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweasap W. Relative efficacy of fluciclonolone acetamide compared with triamcinolone acetamide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1992;21(10):456–8. doi: 10.1111/j.1600-0714.1992.tb00974.x.

Extracorporeal photochemotherapy and methotrexate in the treatment of atypical oral lichen planus

Molochkov A.V.¹ • Molochkova Yu.V.¹ • Kil'dyushevskiy A.V.¹ • Glazkov A.A.¹

Background: Some authors have successfully used methotrexate in the treatment of atypical oral lichen planus (LP) and noted its good tolerability. High clinical efficacy of the extracorporeal photochemotherapy (ECP) has been also reported in the treatment of such patients. However, there is no information on the long-term results of methotrexate and ECP and their combination in the treatment of atypical LP. **Aim:** To study clinical efficacy and long-term results of the combination of routine therapy with the ECP course and a single injection of methotrexate at a dose of 10 mg in patients with atypical LP of the oral cavity and the skin. **Materials and methods:** This was a prospective study with an active control. Eighteen (18) patients with various forms of atypical LP of the oral cavity (hypertrophic, erosive/ulcerative, exudative/hyperemic forms) and the skin (hypertrophic, pigmented, atrophic, follicular forms) were administered the combination of routine therapy (chloroquine, doxycycline, vitamin B₆, topical corticosteroids), an ECP course, and a single injection of methotrexate at a dose of 10 mg. Two hours before the ECP session all patients were given 8-methoxy-psoralen. Peripheral mononuclear cells were isolated with a cell separator and treated with ultraviolet radiation ($\lambda = 320\text{--}400\text{ nm}$), then the monocyte cell mass was re-infused to the patient. The treatment course included 4 sessions performed every other day. A single injection of methotrexate was given in the middle of the ECP course. Clinical efficacy was assessed with the Thongprasom scale of activity of the disease and

by visual analog scale (VAS) for pain assessment in patients with oral lesions. **Results:** The treatment was well tolerated and was not associated with methotrexate-related immune abnormalities. At one month after the 4th ECP session, the mean Thongprasom score was decreased from 5 to 2.2 ± 1.2 ($p < 0.001$). At Week 24 after the treatment, 15 (83.2%) of patients had no painful symptoms (VAS score of 0). The clinical effect was associated with a significant decrease in correlation of CD3⁺CD8⁺ cells with CD38⁺ ($r = 0.47$, $p > 0.05$). Assessment of the results in the time period from 1 to 3 years (mean, 2.25 ± 0.96 years) showed no relapse in 13 (72.2%) of patients, and at 3 years, there was no recurrence in 7 cases (38.9%). **Conclusion:** The results obtained enable to consider the method of combination therapy with ECP plus a single intramuscular injection of methotrexate at a dose of 10 mg as an alternative therapeutic approach to refractory lesions of atypical LP of oral cavity.

Key words: atypical lichen planus, oral lichen planus, erosive lichen planus, methotrexate, extracorporeal photochemotherapy

For citation: Molochkov AV, Molochkova YuV, Kil'dyushevskiy AV, Glazkov AA. Extracorporeal photochemotherapy and methotrexate in the treatment of atypical oral lichen planus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):644–51. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-644-651.

Received 28 September 2017;
accepted 26 October 2017

Molochkov Anton V. – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications¹

Molochkova Yulia V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermatology Department¹

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 554 25 44. E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Kil'dyushevskiy Aleksandr V. – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Glazkov Alexey A. – MD, Junior Research Fellow, Department of Planning, Coordination and Implementation of Scientific Researches¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation