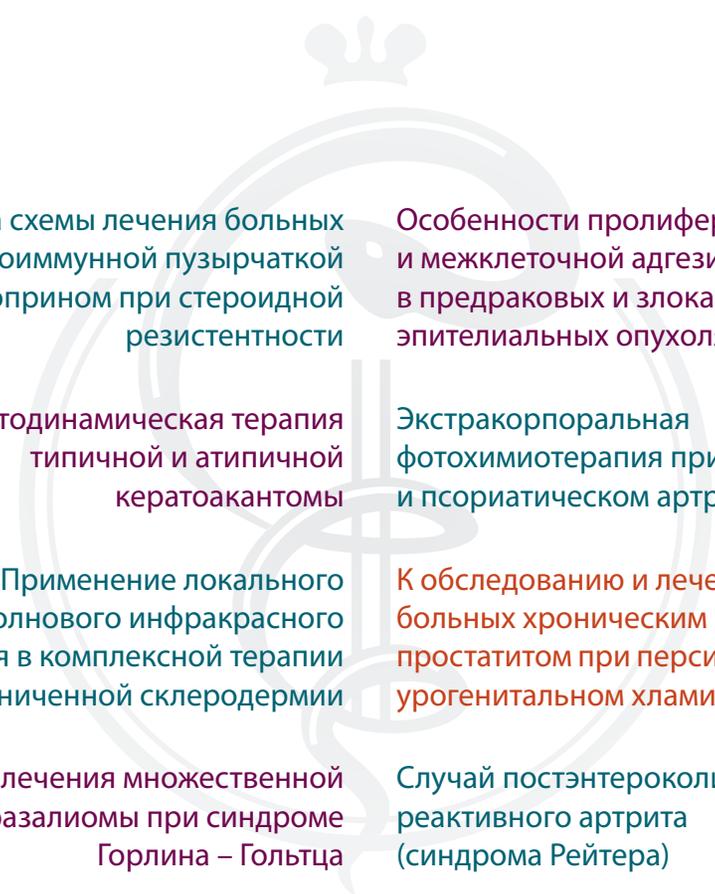


# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

44 (1) • Январь 2016

ISSN 2072-0505

- 
- Разработка схемы лечения больных аутоиммунной пузырчаткой азатиоприном при стероидной резистентности
- Особенности пролиферации и межклеточной адгезии в предраковых и злокачественных эпителиальных опухолях кожи
- Фотодинамическая терапия типичной и атипичной кератоакантомы
- Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе и псориатическом артрите
- Применение локального длинноволнового инфракрасного излучения в комплексной терапии ограниченной склеродермии
- К обследованию и лечению больных хроническим простатитом при персистирующем урогенитальном хламидиозе
- Опыт лечения множественной базалиомы при синдроме Горлина – Гольтца
- Случай постэнтероколитического реактивного артрита (синдрома Рейтера)

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО

240 ЛЕТ НА БЛАГО И ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ



# IX СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ

15-17 ИЮНЯ 2016 ГОДА  
МИНСК, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

[www.cis-oncology2016.org](http://www.cis-oncology2016.org)



РНПЦ ОНКОЛОГИИ  
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ  
им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА



## АДИОР

Ассоциация Директоров  
Центров и Институтов Онкологии  
и Рентгенорадиологии  
стран СНГ и Евразии

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 8 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 44 • № 1 • Январь 2016

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Палеев Филипп Николаевич**, д-р мед. наук, проф., проф. РАН  
*Москва, Российская Федерация*

## Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна**  
*Москва, Российская Федерация*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Агафонов Борис Валентинович**, канд. мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Де Херт Стефан**, д-р, проф.  
*Гент, Бельгия*

**Калинин Ариан Павлович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Краснопольский Владислав Иванович**, академик РАН,  
д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Круглов Евгений Ефимович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, чл.-кор. РАН,  
д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Онопrienко Геннадий Алексеевич**, чл.-кор. РАН,  
д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Райниш Уолтер**, д-р, проф.  
*Гамильтон, Канада*

**Шабалин Владимир Николаевич**,  
академик РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, проф.  
*Нижний Новгород, Российская Федерация*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Ватазин Андрей Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Вишнякова Мария Валентиновна**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Волошин Виктор Парфентьевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Герасименко Марина Юрьевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Древаль Александр Васильевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Егоров Виктор Иванович**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Котов Сергей Викторович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Куликов Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Мазурин Валентин Сергеевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Рогаткин Дмитрий Алексеевич**, д-р техн. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Руденко Михаил Владимирович**, канд. мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Рябцева Алла Алексеевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Урсова Наталия Игоревна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Федорова Светлана Ивановна**, канд. мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Шатохина Светлана Николаевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

Подписной индекс 81988  
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе  
Российского индекса научного цитирования  
(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2016 ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных тех-  
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-  
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. во-  
дит в Перечень ведущих российских рецензируе-  
мых научных журналов, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук, Высшей аттестационной  
комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-  
жение каким-либо способом статей и иллюстра-  
ций допускается только с письменного разреше-  
ния редакции журнала «Альманах клинической  
медицины».

**Адрес редакции:**  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8  
Тел.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)

## Содержание

### Дерматология

- Олисова О.Ю., Шимановский Н.Л., Духанин А.С.,  
Теплюк Н.П., Лепехова А.А.  
**Разработка схемы лечения больных аутоиммунной  
пузырчаткой азатиоприном при стероидной  
резистентности на основании исследования  
ее молекулярных механизмов  
на пострецепторном уровне** ..... 6
- Махнева Н.В., Сюч Н.И., Воронова В.В., Белецкая Л.В.  
**Вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус  
при аутоиммунной пузырчатке: действительно ли  
их роль случайна? Предварительное сообщение** ..... 13
- Якубовская Е.С., Молочков В.А., Кильдюшевский А.В.,  
Карзанов О.В.  
**Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе  
и псориазическом артрите** ..... 18
- Секирин А.Б., Смирнова С.Н., Сухова Т.Е., Майбродская А.Е.  
**Применение локального длинноволнового  
инфракрасного излучения в комплексной терапии  
ограниченной склеродермии** ..... 28
- Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Ткаченко С.Б.,  
Варшавский В.А., Зайденов В.А., Алленова А.С.  
**Применение конфокальной лазерной сканирующей  
микроскопии в диагностике буллезного  
пемфигоида Левера** ..... 33
- Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В.  
**Случаи клинических проявлений сегментарных форм  
болезни Хейли – Хейли** ..... 39
- Молочков А.В., Молочков В.А., Петрова М.С., Белоусова Е.А.,  
Мылов Н.М., Селиверстова Т.Р., Секирин А.Б.  
**Случай постэнтероколитического реактивного артрита  
(синдрома Рейтера)** ..... 45
- Тамразова О.Б., Молочков А.В., Коренькова О.В.,  
Новиков К.А.  
**Ангиотрофоневрозы. Эритромелалгия  
у 11-летнего ребенка** ..... 52

### Дерматоонкология

- Хлебникова А.Н., Гуревич Л.Е., Селезнева Е.В.,  
Обыденнова К.В., Седова Т.Г., Кунцевич Ж.С.  
**Особенности пролиферации и межклеточной адгезии  
в предраковых и злокачественных эпителиальных  
опухолях кожи** ..... 58

- Молочкова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Сухова Т.Е., Дибирова С.Д.,  
Галкин В.Н., Иванов С.А., Романко Ю.С.  
**Фотодинамическая терапия типичной  
и атипичной кератоакантомы** ..... 64
- Седова Т.Г., Елькин В.Д., Лысов А.Ю., Копытова Е.А.  
**Инвертирующий фолликулярный кератоз:  
ретроспективный анализ 50 наблюдений** ..... 71
- Сухова Т.Е.  
**Сравнительная оценка эффективности  
фотодинамической терапии базальноклеточного  
рака с внутриочаговым введением Радахлорина  
и Фотодитазина** ..... 78
- Третьякова Е.И.  
**Опыт лечения множественной базалиомы  
при синдроме Горлина – Гольтца** ..... 88
- Кунцевич Ж.С., Молочкова Ю.В., Бобров М.А.,  
Хлебникова А.Н., Дибирова С.Д.  
**Ацитретин в лечении эруптивной кератоакантомы  
типа Гржебовски** ..... 96
- Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В.  
**Лечение опухолевой стадии грибовидного  
микоза экстракорпоральной фотохимиотерапией  
(описание случая)** ..... 103
- Молочков В.А., Бобров М.А., Амхадова М.А.,  
Молочкова Ю.В., Петрова М.С., Кульбачинский Н.В.  
**Случай паранеопластического красного  
плоского лишая, ассоциированного  
с аденокарциномой прямой кишки** ..... 107

### Венерология

- Молочков В.А., Алешкин В.А., Скирда Т.А., Караулов А.В.,  
Молочкова Ю.В., Антонова Е.В.  
**К обследованию и лечению больных хроническим  
простатитом при персистирующем  
урогенитальном хламидиозе** ..... 114
- Молочков А.В., Петрова М.С.  
**Пример комплексного подхода к диагностике  
и лечению уrogenитального реактивного артрита  
(болезни Рейтера)** ..... 121

## Дорогие читатели!



Очередной номер журнала «Альманах клинической медицины» посвящен актуальным проблемам дерматологии, дерматоонкологии и венерологии. В нем вашему вниманию предлагаются в первую очередь научные работы сотрудников клиники дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), которые под руководством заслуженного деятеля науки России, профессора В.А. Молочкова успешно реализуют программу научных исследований по разработке и совершенствованию методов ранней диагностики и лечения больных злокачественными эпителиальными новообразованиями кожи, саркомой Капоши, Т-клеточной лимфомой кожи и аутоиммунными дерматозами.

В серии публикаций приведен опыт применения метода адоптивной иммунотерапии – фотофереза – при красной волчанке, склеродермии, псориазе и псориазическом артрите, а также эпителиальных опухолях кожи. Внимание к фотодинамической терапии в дерматоонкологии связано с получением данных о высокой эффективности отечественных фотосенсибилизаторов, чему способствовало их использование в определении опухолевых границ методом флюоресцентной диагностики.

Ряд работ посвящены буллезным дерматозам, включая вульгарную пузырчатку, семейную доброкачественную пузырчатку Хейли – Хейли, буллезный пемфигоид. Несколько хорошо иллюстрированных статей демонстрируют комплексный подход к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с такими сложными междисциплинарными проблемами, как урогенитальный реактивный артрит и постэнтероколитический реактивный артрит. Несомненный интерес вызывают уникальные данные о диагностике и лечении так называемой персистирующей урогенитальной хламидийной инфекции и высокой частоте ее выявления среди больных хроническим простатитом. Публикация подготовлена на основании многолетних исследований, проводившихся совместно с Московским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского.

Соавторство в целом ряде статей дерматологов и венерологов МОНИКИ с учеными других подразделений нашего института и ведущих клинических центров страны свидетельствует не только о широте научных связей этого подразделения, но и об актуальности представленных разработок. В частности, консолидированным трудом стала диагностика описанного в одной из статей постэнтероколитического реактивного артрита, персистирующей хламидийной инфекции, а также изучение эффективности фотофереза и его модификаций.

Рад приветствовать авторов очередного номера «Альманаха клинической медицины» и пожелать им новых творческих успехов.

Главный редактор журнала  
«Альманах клинической медицины»,  
директор ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН



Ф.Н. Палеев

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 44 • Number 1 • January 2016

## EDITOR-IN-CHIEF

**Paleev Filipp Nikolaevich**, MD, PhD, Prof. of Russ. Acad. Sci.  
*Moscow, Russian Federation*

## Deputy Chief Editor

**Molochkov Anton Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

## Managing Editor

**Parpara Olesya Anatol'evna**  
*Moscow, Russian Federation*

## EDITORIAL COUNCIL

**Agafonov Boris Valentinovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**De Hert Stefan**, MD, PhD, Prof.  
*Ghent, Belgium*

**Kalinin Arian Pavlovich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kruglov Evgeniy Efimovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kushlinskii Nikolay Evgen'evich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Onoprienko Gennadiy Alekseevich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Paleev Nikolay Romanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Reinisch Walter**, MD, PhD, Prof.  
*Hamilton, Canada*

**Shabalyn Vladimir Nikolaevich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Shakhova Nataliya Mikhaylovna**, MD, PhD, Prof.  
*Nizhniy Novgorod, Russian Federation*

## EDITORIAL BOARD

**Belousova Elena Aleksandrovna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vatazin Andrey Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vishnyakova Mariya Valentinovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Voloshin Viktor Parfent'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Gerasimenko Marina Yur'evna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Dreval' Aleksandr Vasil'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Egorov Viktor Ivanovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Kotov Sergey Viktorovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kulikov Dmitriy Aleksandrovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Mazurin Valentin Sergeevich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ovezov Aleksey Muradovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rogatkin Dmitriy Alekseevich**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rudenko Mikhail Vladimirovich**, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ryabtseva Alla Alekseevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ursova Nataliya Igorevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Fedorova Svetlana Ivanovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Shatokhina Svetlana Nikolaevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific  
Citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2016 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for  
Supervision in the Sphere of Telecom, Information  
Technologies and Mass Communications. Registra-  
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on  
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is  
included in the List of leading referred journals, re-  
commended by VAK (Higher Attestation Committee)  
for publication of scientific results of dissertations for  
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible  
for claims made in the advertisements published in  
the journal.

All articles published in this journal are protected by  
copyright, which covers the exclusive rights to repro-  
duce and distribute the article. No material published  
in this journal may be reproduced photographically  
or stored on microfilm, in electronic data base, on  
video discs, etc., without first obtaining written  
permission from the publisher (respectively of the  
copyright owner if other than MONIKI).

## Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)

## Content

### Dermatology

*Olisova O.Yu., Shimanovskiy N.L., Dukhanin A.S., Teplyuk N.P., Lepekhova A.A.*

**Development of azathioprine-based treatment regimen for patients with steroid resistant pemphigus based on assessment of molecular mechanisms at the post-receptor level** ..... 6

*Makhneva N.V., Syuch N.I., Voronova V.V., Beletskaya L.V.*

**Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: Is their role in pemphigus really incidental? A preliminary report** ..... 13

*Yakubovskaya E.S., Molochkov V.A., Kil'dyushevskiy A.V., Karzanov O.V.*

**Extracorporeal photochemotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis** ..... 18

*Sekirin A.B., Smirnova S.N., Sukhova T.E., Maybrodskaya A.E.*

**The use of local long-wave infrared irradiation in the combination treatment of localized scleroderma** ..... 28

*Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., Tkachenko S.B., Varshavskiy V.A., Zaydenov V.A., Allenova A.S.*

**The use of confocal laser scanning microscopy in the diagnostics of bullous pemphigoid of Lever** ..... 33

*Makhneva N.V., Chernysh E.S., Beletskaya L.V.*

**Segmental forms of Hailey-Hailey disease and their manifestations: clinical cases** ..... 39

*Molochkov A.V., Molochkov V.A., Petrova M.S., Belousova E.A., Mylov N.M., Seliverstova T.R., Sekirin A.B.*

**A case of reactive post-enterocolitic arthritis (Reiter's syndrome)** ..... 45

*Tamrazova O.B., Molochkov A.V., Koren'kova O.V., Novikov K.A.*

**The angiotrophoneuroses. Erythromelalgia in a 11-year old child** ..... 52

### Dermato-oncology

*Khlebnikova A.N., Gurevich L.E., Selezneva E.V., Obydenova K.V., Sedova T.G., Kuntsevich Zh.S.*

**Characteristics of proliferation and intercellular adhesion in pre-cancerous and malignant epithelial skin tumors** ..... 58

*Molochkova Yu.V., Kuntsevich Zh.S., Sukhova T.E., Dibirova S.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Romanko Yu.S.*

**Photodynamic therapy of typical and atypical keratoacanthoma** ..... 64

*Sedova T.G., El'kin V.D., Lysov A.Yu., Kopytova E.A.*

**Inverted follicular keratosis: a retrospective analysis of 50 cases** ..... 71

*Sukhova T.E.*

**Comparative assessment of the efficacy of photodynamic therapy of basal cell skin cancer with the intralesional administration of Radachlorin and Fotoditazin** ..... 78

*Tret'yakova E.I.*

**The experience of treatment of multiple basalioma in Gorlin-Goltz syndrome** ..... 88

*Kuntsevich Zh.S., Molochkova Yu.V., Bobrov M.A., Khlebnikova A.N., Dibirova S.D.*

**Acitretin in the treatment of Grzybowski type eruptive keratoacanthoma** ..... 96

*Molochkov V.A., Kil'dyushevskiy A.V., Karzanov O.V.*

**Treatment of the tumor stage of mycosis fungoides with extracorporeal photochemotherapy (a case description)** ..... 103

*Molochkov V.A., Bobrov M.A., Amkhadova M.A., Molochkova Yu.V., Petrova M.S., Kul'bachinskiy N.V.*

**A case of paraneoplastic erosive ulcerative lichen planus rubrum associated with a rectal adenocarcinoma** ..... 107

### Venereology

*Molochkov V.A., Aleshkin V.A., Skirda T.A., Karaulov A.V., Molochkova Yu.V., Antonova E.V.*

**On the assessment and treatment of patients with chronic prostatitis in persistent urogenital chlamydiosis** ..... 114

*Molochkov A.V., Petrova M.S.*

**An example of a multifaceted approach to diagnostics and treatment of urogenital reactive arthritis (Reiter's disease)** ..... 121



# Разработка схемы лечения больных аутоиммунной пузырчаткой азатиоприном при стероидной резистентности на основании исследования ее молекулярных механизмов на пострецепторном уровне

Олисова О.Ю.<sup>1</sup> • Шимановский Н.Л.<sup>2</sup> • Духанин А.С.<sup>2</sup> • Теплюк Н.П.<sup>1</sup> • Лепехова А.А.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Аутоиммунная пузырчатка – самое тяжелое заболевание кожи и слизистых оболочек, при котором образуются аутоантитела иммуноглобулина класса G к десмоглеинам 1 и 3. Применение системных глюкокортикостероидов позволяет купировать активные проявления пузырчатки. Однако у некоторых больных не наблюдается выраженного положительного терапевтического эффекта при лечении системными глюкокортикостероидами в качестве монотерапии, а также в комбинации с иммунодепрессантами и цитостатиками.

**Цель** – разработка схемы лечения больных аутоиммунной пузырчаткой со стероидной резистентностью с использованием азатиоприна.

**Материал и методы.** На первом этапе для разработки схемы лечения стероидрезистентных больных пузырчаткой проводился ретроспективный анализ архивных клинических данных 23 больных, проходивших лечение с 2000 по 2014 г. и получавших наряду с основной терапией системными глюкокортикостероидами дополнительную терапию азатиоприном. На втором этапе были обследованы и по разработанной схеме комплексной терапии азатиоприном и системными глюкокортикостероидами пролечены в период с 2013 по 2015 г. 24 пациента с аутоиммунной пузырчаткой,

из них 14 стероидрезистентных и 10 стероидчувствительных (контрольная группа). Для определения молекулярных механизмов стероидной резистентности на пострецепторном уровне (влияние преднизолона на включение <sup>3</sup>H-уридина в мРНК лимфоцитов, динамика внутриклеточного содержания ядерного фактора транскрипции NF-κB) использовали полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени, радиоизотопный метод и жидкостную сцинтилляционную радиометрию. **Результаты.** На первом этапе разработана схема лечения больных со стероидрезистентной формой аутоиммунной пузырчатки с применением азатиоприна. Начальная доза азатиоприна составила 150 мг/сут. При достижении положительного эффекта доза препарата снижалась до 100 мг/сут. После снижения дозы системных глюкокортикостероидов до 20 мг/сут дозу азатиоприна снижали до 50 мг/сут (стероидрезистентные больные получали дозу азатиоприна 50 мг/сут от 3 месяцев до 2,5 года). При изучении молекулярных механизмов стероидной резистентности на втором этапе исследования было выявлено, что у 28% стероидрезистентных пациентов при воздействии преднизолона на включение <sup>3</sup>H-уридина в мРНК лимфоцитов обнаруживалось пониженное включение <sup>3</sup>H-уридина, что

выражалось в увеличении синтеза тотальной мРНК в лимфоцитах (интервал значений 68,67–78,35%,  $p < 0,05$ ). У всех стероидрезистентных пациентов ( $n=14$ ) выявлялось увеличение уровня экспрессии гена NF-κB в лимфоцитах по сравнению с контролем (интервал значений 88,8–98,61 и 65,39–86,17% соответственно,  $p < 0,05$ ). В результате сочетанной терапии системными глюкокортикостероидами и азатиоприном у стероидрезистентных больных установлено снижение внутриклеточного уровня экспрессии гена NF-κB ( $p < 0,01$ ), что лежит в основе стероидсберегающего эффекта азатиоприна. **Заключение.** Показано статистически значимое угнетение экспрессии гена NF-κB при изначально повышенных его показателях у больных аутоиммунной пузырчаткой до назначения комбинированной терапии. Наличие такого стероидсберегающего действия азатиоприна позволяет эффективно использовать препарат в случаях стероидрезистентной пузырчатки.

**Ключевые слова:** аутоиммунная пузырчатка, стероидная резистентность, NF-κB, <sup>3</sup>H-уридин, азатиоприн

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-6-12



**А**утоиммунная пузырчатка – тяжелое аутоиммунное заболевание, поражающее кожу и/или слизистые оболочки, характеризующееся образованием аутоантител иммуноглобулина класса G к десмоглеинам 1 и 3. Эти белки относятся к суперсемейству кальцийзависимых молекул клеточной адгезии, или кадгеринам, которые участвуют главным образом в межклеточных взаимодействиях, способствуя сохранению формы клеток [1]. Уровень акантолиза при различных формах аутоиммунной пузырчатки объясняется расположением десмоглеинов 1 и 3 в эпидермисе кожи и эпителии слизистой оболочки полости рта [2].

Сегодня при лечении аутоиммунной пузырчатки в качестве основных лекарственных средств применяют системные глюкокортикостероиды (СГК), для назначения которых не существует противопоказаний. Однако отмечается учащение случаев резистентности к терапии СГК [3, 4]. В Европейском руководстве по лечению дерматологических болезней (2015) предлагается начинать лечение вульгарной пузырчатки сразу с комбинации больших доз СГК (дефлазакорт в суточной дозе 120–150 мг) и азатиоприна (100 мг/сут). Этой схемы придерживаются до регресса всех активных очагов, в среднем 4 недели. Далее рекомендуется проводить снижение дозы дефлазакорта на фоне азатиоприна 100 мг/сут, а затем медленно и постепенно снижать дозу азатиоприна до 45 мг/сут. Азатиоприн (в отсутствие противопоказаний) назначают постоянно на срок до 2 лет [5]. Подчеркнем: представленная схема лечения азатиоприном применяется только при вульгарной пузырчатке. При этом в рекомендациях не предусмотрена адаптация схемы комбинированной терапии в зависимости от особенностей конкретного больного и в случае выявления терапевтических и биохимических критериев стероидной резистентности.

В этой связи целью нашего исследования стала разработка схемы лечения больных аутоиммунной пузырчаткой со стероидной резистентностью азатиоприном на основании изучения ее механизмов на пострецепторном молекулярном уровне.

## Материал и методы

На первом этапе для разработки схемы лечения стероидрезистентных больных аутоиммунной пузырчаткой проводился ретроспективный анализ архивных клинических данных 23 пациентов, проходивших лечение в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России с 2000 по 2014 г. и получавших наряду с основной терапией СГК дополнительную терапию азатиоприном. Диагноз аутоиммунной пузырчатки подтверждался цитологическим, гистологическим и иммуноморфологическим методами исследования. Истории болезней отбирались методом сплошной выборки. Лечение СГК основывалось на схемах терапии этого заболевания, разработанных на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России [6, 7]. На основании выделенных профессором Н.П. Теплюк клинических критериев стероидной резистентности (отсутствие положительной клинической динамики на фоне высоких доз СГК при монотерапии, препятствующее снижению дозы гормонов, а также частые и упорно протекающие рецидивы) пациенты были разделены на 2 группы: одну составили 17 стероидрезистентных больных, другую – 6 стероидчувствительных (архивные данные) [7, 8]. Анализ полученных клинических данных проводили с помощью программы SPSS 2; вычисляли средние значения по группам стероидрезистентных и стероидчувствительных больных.

На втором этапе для определения молекулярных механизмов стероидной резистентности на пострецепторном уровне при проведении комплексной терапии СГК и азатиоприном были обследованы и пролечены находившиеся под непосредственным наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России в период с 2013 по 2015 г. 24 пациента с аутоиммунной пузырчаткой (возраст – от 39 до 79 лет), из них 14 стероидрезистентных и 10 стероидчувствительных больных (контрольная группа). По возрасту и полу группы оказались сопоставимыми. Больные отбирались методом сплошной выборки. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, критерием исключения служило несоблюдение назначенной схемы лечения. Методы клинко-инструментального обследования включали: осмотр, сбор анамнеза; у пациентов из локтевой вены проводился забор периферической крови, из которой были выделены лимфоциты.

У всех пациентов диагноз аутоиммунной пузырчатки был подтвержден цитологическим, гистологическим и иммуноморфологическим методами. В процессе обследования и лечения

**Олисова Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета<sup>1</sup>

**Шимановский Николай Львович** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева<sup>2</sup>

**Духанин Александр Сергеевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева<sup>2</sup>

**Теплюк Наталия Павловна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета<sup>1</sup>

**Лепехова Анфиса Александровна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета<sup>1</sup>  
 ☒ 119992, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 4/1, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (903) 543 30 74.  
 E-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

пациенты в зависимости от клинических проявлений и осложнений терапии СГК были консультированы терапевтом, неврологом, эндокринологом и другими специалистами. С целью исключения паранеопластической природы аутоиммунной пузырчатки всем пациентам проведено обследование по следующей программе: рентгенологическое исследование легких; ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, органов малого таза; гастроскопия или рентгенологическое исследование желудка; ректороманоскопия; маммография; выявление в сыворотке крови онкомаркеров.

Исследование молекулярных механизмов стероидной резистентности на пострецепторном уровне включало выявление экспрессии транскрипционного фактора NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, а также оценку интенсивности биосинтеза матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в лимфоцитах с помощью радиоизотопного метода и жидкостной сцинтилляционной радиометрии. ПЦР в режиме реального времени проводили на приборе IQ5 Cycler (BioRad, США), позволяющем наблюдать изменение уровня флуоресценции в реакционной смеси в течение хода реакции и таким образом отслеживать динамику накопления ампликонов. С полученной комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислотой (кДНК) проводили реакцию обратной транскрипции. Уровень мРНК анализируемого гена выравнивали по отношению к усредненным данным амплификации генов неизменного уровня экспрессии (англ. house keeping genes, гены домашнего хозяйства) GAPDH (англ. glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа). При использовании математической модели анализа определялась флуоресценция в пороговой (англ. threshold) точке (Ст-значение порогового цикла) для данного гена. Стероидная резистентность определялась как точка, где подъем кривой флуоресценции ампликонов исследуемого гена значительно выше, чем фоновое свечение. Количественная оценка всегда осуществлялась в экспоненциальную фазу, так как оценка в фазу плато считается неэффективной из-за нарастающего истощения компонентов реакционной смеси.

Интенсивность биосинтеза мРНК в лимфоцитах оценивали по включению  $^3\text{H}$ -клеток в РНК клеток по следующей методике. К 0,5 мл

клеточной суспензии ( $15 \times 10^6$  кл/мл) лимфоцитов добавляли 20 мкл раствора гормона (конечная концентрация преднизолона в пробах  $10^{-6}$  М), после чего клетки инкубировали при температуре  $37^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. В контрольных пробах клетки инкубировали без стероида. Через 24 часа в каждую пробирку вносили по 2 мКи  $^3\text{H}$ -уридина в объеме 10 мкл (удельная радиоактивность  $^3\text{H}$ -уридина 5 мКи/ммоль в 1 мл). Пробы инкубировали еще 1 час, затем пробирки охлаждали до  $4^\circ\text{C}$  и центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. К осадку добавляли 3 мл 5% раствора предварительно охлажденной до  $4^\circ\text{C}$  трихлоруксусной кислоты. Полученную суспензию центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин и дважды отмывали в 3 мл раствора трихлоруксусной кислоты (образующийся в результате материал состоит из преципитированной  $^3\text{H}$ -уридин-РНК). Полученный после центрифугирования осадок переносили во флаконы для определения содержания меченого уридина методом жидкостной радиометрии.

В основе метода жидкостной радиометрии лежит свойство бета-частиц вызывать сцинтилляцию веществ в специальных средах. Это дает возможность с большой эффективностью регистрировать бета-излучение, обладающее малой энергией. Для регистрации радиоактивности образец на фильтре помещали в 5 мл сцинтилляционной жидкости, имеющей следующий состав: РРО (2,5-дифенилоксазол) – 4 г, РОРОР (1,4-бис-2-метил-5-фенилоксазолбензол) – 0,4 г, толуол – до 1 литра. Смесь тщательно перемешивали, радиоактивность образца регистрировали на жидкостном сцинтилляционном радиометре Tri-Carb 3110 (PerkinElmer, США). Эффективность счета для  $^3\text{H}$  составляла 50–55%. Радиоактивность измеряли в количестве распадов в минуту (англ. decompositions per minute – dpm). Результаты исследования были получены на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы SPSS 2; вычисляли средние значения по нескольким измерениям, по группе стероидчувствительных пациентов находили медиану и интервал значений. Для определения статистически значимых различий между группами больных использовался интервал значений по стероидчувствительным пациентам. Данные по группе стероидрезистентных больных, которые не входили в интервал значений,



проверялись на статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) межгрупповых различий с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для небольшой выборки.

## Результаты

В рамках первого этапа исследования для определения суточной дозы СГК, при которой был назначен азатиоприн, а также длительности приема суточных доз азатиоприна в первый год от начала лечения проводился ретроспективный анализ клинических данных 23 больных аутоиммунной пузырчаткой, получавших терапию СГК и азатиоприном. При стероидной резистентности ( $n = 17$ ) азатиоприн назначался на фоне максимальной дозы СГК, в случае обострения заболевания – средней дозы СГК. Начальная доза азатиоприна у всех резистентных к СГК больных составила 150 мг/сут (табл).

Длительность приема суточных доз азатиоприна 150 и 100 мг была одинаковой в группе как стероидрезистентных, так и стероидчувствительных больных, составив в среднем  $29 \pm 1,6$  и  $58 \pm 3,2$  дня соответственно. Стероидчувствительные больные в период от 3 до 5 месяцев получали азатиоприн в дозе 50 мг/сут при снижении средних доз СГК с постепенной отменой: первоначально в течение 1 месяца через день, затем 2 раза в неделю (3–4 месяца) в зависимости от сопутствующих заболеваний или хирургических вмешательств (вирусные инфекции, посещение стоматолога и т.д.) и времени года (летом снижение малых доз СГК и азатиоприна прекращали). Стероидрезистентные больные получали дозу азатиоприна 50 мг/сут от 3 месяцев до 2,5 года. Спустя полгода в отсутствие обострений азатиоприн назначали через день, затем 2 раза в неделю.

На основании клинического наблюдения больных аутоиммунной пузырчаткой была разработана следующая схема преодоления стероидной резистентности с помощью азатиоприна. При выявлении стероидной резистентности и возникновении обострения проводилась замена одного СГК на другой в эквивалентной дозе, отсутствие стабилизации процесса в течение 4–6 дней требовало назначения дипроспана 2 мл внутримышечно. Прогрессирование заболевания в последующие 7 дней, то есть отсутствие положительного эффекта от применения дипроспана, приводило к назначению максимальной дозы СГК на 2–3 недели и 150 мг азатиоприна в течение 1,5 месяца (накопление препарата). Затем при достижении положительного эффекта

Суточная доза системных глюкокортикостероидов, при которой был назначен азатиоприн, в первый год от начала лечения стероидрезистентных больных ( $n = 17$ )

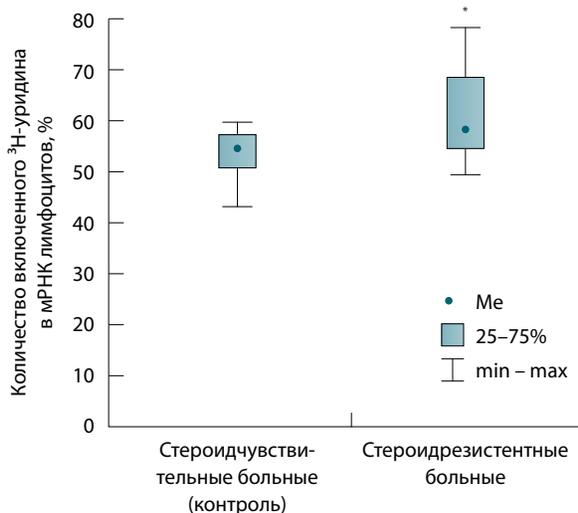
Доза системного глюкокортикостероида в преднизолоновом эквиваленте	Количество больных
$96,25 \pm 2,72$ мг/сут*	12
60 мг / 12 таб/сут	4
27,5 мг / 5,5 таб/сут	1

\* Максимальная доза. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение

на 80–90% (возможно сохранение единичных эрозий на слизистых оболочках в стадии эпителизации и 1–2 корочек на волосистой части головы) доза азатиоприна снижалась до 100 мг в сутки. После снижения дозы СГК до 20 мг в сутки дозу азатиоприна снижали до 50 мг в сутки. Через 2–3 месяца на фоне снижения СГК по схеме медленного снижения малых доз у некоторых больных суточную дозу азатиоприна начинали назначать через день, затем и 2 раза в неделю. В летнее время сохранялся ежедневный прием азатиоприна в дозе не менее 50 мг в сутки.

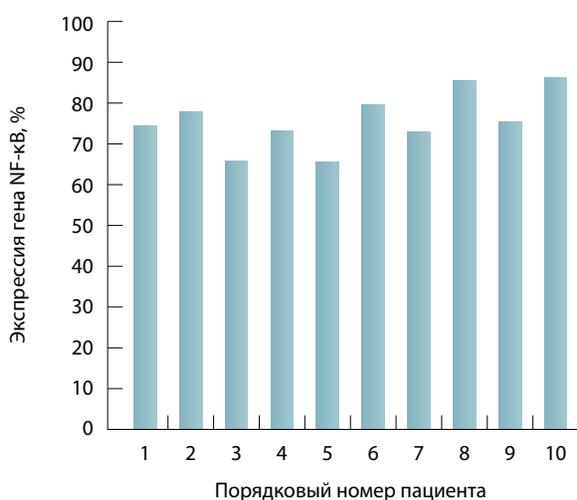
На втором этапе при изучении молекулярных механизмов стероидной резистентности с помощью радиоизотопного метода и жидкостной сцинтилляционной радиометрии на пострецепторном уровне у больных аутоиммунной пузырчаткой было выявлено, что преднизолон ( $10^{-6}$  М) значительно угнетал синтез мРНК в группе стероидчувствительных больных (медиана 51,55%, интервал значений 43,12–59,70%). У 28% стероидрезистентных пациентов при воздействии преднизолона на включение  $^3\text{H}$ -уридина в мРНК лимфоцитов обнаруживалось пониженное включение  $^3\text{H}$ -уридина, что выражалось в усиленном синтезе мРНК (интервал значений 68,67–78,35%) при среднем значении контрольной группы 51,55% ( $51,55 \pm 8,1\%$ ) ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

В качестве обоснования разработанной схемы лечения аутоиммунной пузырчатки азатиоприном определяли экспрессию гена NF- $\kappa\text{B}$  и ее динамику на фоне комбинированной терапии СГК и азатиоприном методом ПЦР в режиме реального времени (рис. 2 и 3). В группе стероидчувствительных пациентов медиана относительного количества кДНК гена NF- $\kappa\text{B}$  составила 74,36% (интервал значений 65,39–86,17%), в группе стероидрезистентных пациентов – 95,44% (интервал значений 88,80–98,61%). До начала



**Рис. 1.** Сравнительная характеристика влияния преднизолона на включение <sup>3</sup>H-уридина в матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) лимфоцитов у стероидчувствительных и стероидрезистентных больных аутоиммунной пузырчаткой; \*  $p < 0,05$  при сравнении с контролем (группой стероидчувствительных больных)

лечения в группе стероидрезистентных пациентов относительное число копий кДНК гена NF-κB было выше, чем в группе стероидчувствительных больных, и снижалось в процессе лечения азатиоприном в качестве адъювантной терапии, достигая уровня показателя стероидчувствительных больных ( $p < 0,01$ ).



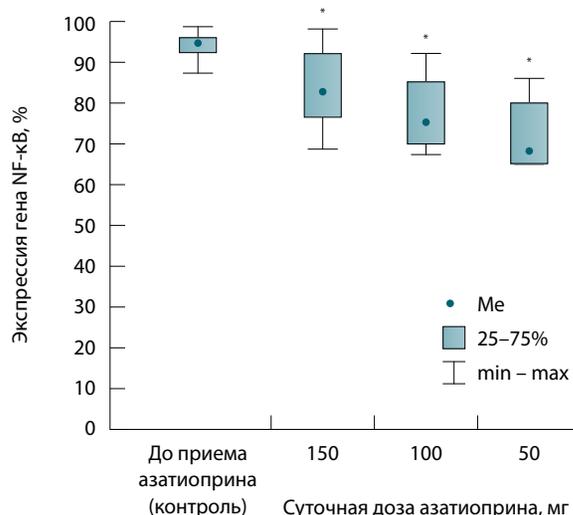
**Рис. 2.** Сравнительная экспрессия комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) гена NF-κB в группе стероидчувствительных больных ( $n = 10$ ); результаты приведены в двух измерениях по каждому пациенту (среднее значение); кДНК гена NF-κB вычисляли относительно экспрессии генов GAPDH (число копий  $10^6$ )

## Обсуждение

Вследствие способности транскрипционного фактора NF-κB индуцировать активность генов, его роль в воспалении весьма велика. SGK и NF-κB способны ингибировать активирующие эффекты друг друга. Этот антагонизм может быть одной из причин стероидной резистентности [9].

Медиаторы воспаления (интерлейкины, хемокины, фактор некроза опухоли-α) активируют NF-κB, который с помощью вторичных посредников отсоединяется от комплекса с ингибитором (IκB) и проникает в ядро, где активирует множественные гены воспаления, принимающие непосредственное участие в патогенезе аутоиммунной пузырчатки. Определение маркеров стероидной резистентности представляется важным, поскольку они могут рассматриваться как потенциальные мишени для подбора индивидуализированной лекарственной терапии. Полученные нами результаты позволяют предположить, что клиническая резистентность может быть связана с нарушением механизмов передачи сигнала на пострецепторном уровне. Изучение последнего проводилось на основании включения меченого уридина в мРНК лимфоцитов больных аутоиммунной пузырчаткой. Оказалось, что в группе стероидрезистентных больных наблюдалось усиление синтеза мРНК.

Наличие хотя бы одного дефекта или их комбинации на молекулярном уровне приводит



**Рис. 3.** Динамика экспрессии комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) гена NF-κB у стероидрезистентных больных ( $n = 14$ ) до и на фоне приема азатиоприна; кДНК гена NF-κB вычисляли относительно экспрессии генов GAPDH (число копий  $10^6$ ); \*  $p < 0,01$  при сравнении с контролем (до приема азатиоприна)



к торпидному течению заболевания и необходимости коррекции терапии в виде дополнительного назначения препаратов цитостатического действия, в частности азатиоприна.

В нашем исследовании впервые продемонстрировано статистически значимое угнетение изначально повышенной экспрессии гена NF-κB у стероидрезистентных больных на фоне комбинированной терапии СГК и азатиоприном до таковых показателей у стероидчувствительных пациентов с аутоиммунной пузырчаткой. Наличие такого стероидсберегающего действия азатиоприна позволяет эффективно использовать препарат в случаях стероидрезистентной формы пузырчатки. Таким образом, на основании лабораторно-инструментальных методов исследования молекулярных механизмов резистентности на пострецепторном уровне к терапии СГК у больных аутоиммунной пузырчаткой определены предикторы стероидной

резистентности на пострецепторном (экспрессия гена NF-κB в лимфоцитах, пониженное включение <sup>3</sup>H-уридина) молекулярном уровне, позволяющие персонализированно применять таргетную терапию при этом тяжелом заболевании.

## Вывод

В результате сочетанной терапии СГК и азатиоприном у стероидрезистентных больных аутоиммунной пузырчаткой установлено статистически значимое снижение внутриклеточного уровня экспрессии гена NF-κB ( $p < 0,01$ ), что лежит в основе стероидсберегающего действия азатиоприна, включенного в разработанную схему преодоления стероидной резистентности у таких пациентов. На основании снижения экспрессии гена NF-κB продемонстрирована эффективность лечения комбинированной терапией азатиоприном и СГК при аутоиммунной пузырчатке. ☺

## Литература

1. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):477–81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.011.
2. Jardin F, Lévesque H, Tilly H. Auto-immune manifestations in Non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Med Interne.* 2005;26(7):557–71.
3. Antonucci A, Negosanti M, Tabanelli M, Varotti C. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(3):178–83.
4. Craythorne E, du Viver A, Mufti GJ, Warnakulasuriya S. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory pemphigus vulgaris with oral and skin manifestations. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(8):616–20. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01017.x.
5. Ruocco V, Schiavo AL, Ruocco E. Pemphigus vulgaris. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessiniotti C, Massimiliano D'Erme A. *European handbook of dermatological treatments.* 3<sup>rd</sup> edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 707–23.
6. Потекаев НС, Теплюк НП, Сергеев ЮВ, Ястребова РИ, Шкребец СВ, Паничкина ТС. Схема снижения низких доз кортикостероидных гормонов при истинной пузырчатке. *Клиническая дерматология и венерология.* 2003;(3):36–40.
7. Потекаев НС, Теплюк НП, Заборова ВА, Кабаева ТН, Шишкова ЕВ. Терапия истинной пузырчатки. *Клиническая дерматология и венерология.* 2004;(4):11–4.
8. Теплюк НП, Лепехова АА. Клинические аспекты стероидной резистентности при аутоиммунной пузырчатке. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;(2):13–6.
9. Теплюк НП, Духанин АС, Огурцов СИ, Бельшева ТС. Влияние преднизолона на обмен вторичных мессенджеров в лимфоцитах больных при истинной акантолитической пузырчатке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005;140(9):308–10.
1. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):477–81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.011.
2. Jardin F, Lévesque H, Tilly H. Auto-immune manifestations in Non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Med Interne.* 2005;26(7):557–71.
3. Antonucci A, Negosanti M, Tabanelli M, Varotti C. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(3):178–83.
4. Craythorne E, du Viver A, Mufti GJ, Warnakulasuriya S. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory pemphigus vulgaris with oral and skin manifestations. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(8):616–20. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01017.x.
5. Ruocco V, Schiavo AL, Ruocco E. Pemphigus vulgaris. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessiniotti C, Massimiliano D'Erme A. *European handbook of dermatological treatments.* 3<sup>rd</sup> edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 707–23.
6. Potekaev NS, Teplyuk NP, Sergeev YuV, Yastrebowa RI, Shkrebetz SV, Panichkina TS. Skhema snizheniya nizkikh doz kortikosteroidnykh gormonov pri istinnoy puzyrchatke [The scheme of decrease in low doses of the glucocorticoid hormones at pemphigus vulgaris]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2003;(3):36–40 (in Russian).
7. Potekaev NS, Teplyuk NP, Zaborova VA, Kabaeva TN, Sishikova EV. Terapiya istinnoy puzyrchatki [Therapy of a pemphigus vulgaris]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2004;(4):11–4 (in Russian).
8. Teplyuk NP, Lepekhova AA. Klinicheskie aspekty steroidnoy rezistentnosti pri autoim-munnoy puzyrchatke [Clinical aspects of steroid resistance in autoimmune pemphigus]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2014;(2):13–6 (in Russian).
9. Teplyuk NP, Belysheva TS, Dukhanin AS, Ogurtsov SI. Effect of prednisolone on secondary messenger metabolism in the lymphocytes from patients with acantholysis bullosa. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005;140(3):323–5.



# Development of azathioprine-based treatment regimen for patients with steroid resistant pemphigus based on assessment of molecular mechanisms at the post-receptor level

Olisova O.Yu.<sup>1</sup> • Shimanovskiy N.L.<sup>2</sup> • Dukhanin A.S.<sup>2</sup> •  
Teplyuk N.P.<sup>1</sup> • Lepekhova A.A.<sup>1</sup>

**Background:** Autoimmune pemphigus is the most severe skin and mucous membranes disorders with production of IgG autoantibodies to desmogleins 1 and 3. Administration of systemic corticosteroids may help to abrogate active signs of pemphigus. However, some patients do not give an adequate response to systemic glucocorticosteroid monotherapy, as well as to their combination with immune suppressants and cytostatic agents. **Aim:** To develop an azathioprine-based treatment regimen for patients with autoimmune pemphigus resistant to steroids. **Materials and methods:** At the first step of development of a treatment regimen for patients with steroid-resistant pemphigus we analyzed retrospectively a clinical database on 23 patients who had been treated from 2000 to 2014 and whose treatment regimen included azathioprine, in addition to systemic glucocorticosteroids. At the second step, from 2013 to 2015, we assessed and treated with the azathioprine-based regimen 24 patients with autoimmune pemphigus, 14 of them being steroid resistant and 10, steroid sensitive (control group). To assess molecular mechanisms of steroid resistance at the post-receptor level (effect of prednisolone on incorporation of <sup>3</sup>H-uridine into lymphocyte mRNA, changes of intracellular levels of nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B) we used a real-time polymerase chain reaction, radioisotope method and liquid scintillation radiometry. **Results:** At the first step, we developed an azathioprine-based treatment regimen for patients with steroid resistant autoimmune pemphigus. Initial dose of azathioprine was 150 mg daily. After

achievement of response, the dose was decreased to 100 mg daily. When the dose of systemic glucocorticosteroids was decreased to 20 mg daily, the dose of azathioprine was decreased to 50 mg daily, thereafter steroid resistant patients were taking azathioprine at a dose of 50 mg daily from 3 months to 2.5 years. Investigation of molecular mechanisms at the second step of the study showed that in 28% of steroid resistant patients there was a decreased incorporation of <sup>3</sup>H-uridine into lymphocyte mRNA under prednisolone treatment with an increase in synthesis of total mRNA in lymphocytes (range, from 68.67 to 78.35%,  $p < 0.05$ ). Compared to the control group, in all steroid resistant patients ( $n = 14$ ), an increased NF- $\kappa$ B gene expression in lymphocytes was found (range, from 65.39 to 86.17% and from 88.8 to 98.61%, respectively,  $p < 0.05$ ). The combination therapy with systemic glucocorticosteroids and azathioprine in steroid resistant patients resulted in a decrease in intracellular NF- $\kappa$ B gene expression ( $p < 0.01$ ), which underlies the steroid-sparing effect of azathioprine. **Conclusion:** We demonstrated a statistically significant suppression of NF- $\kappa$ B gene expression in the cases of its high baseline levels before combination therapy in patients with autoimmune pemphigus. The steroid-sparing effect of azathioprine allows for its effective use in steroid-resistant pemphigus.

**Key words:** pemphigus, steroid-resistant, NF- $\kappa$ B, <sup>3</sup>H-uridine, azathioprine

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-6-12

**Olisova Ol'ga Yu.** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Skin and Venereal Diseases<sup>1</sup>

**Shimanovskiy Nikolay L.** – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Molecular Pharmacology and Radiobiology<sup>2</sup>

**Dukhanin Aleksandr S.** – MD, PhD, Professor, Chair of Molecular Pharmacology and Radiobiology<sup>2</sup>

**Teplyuk Nataliya P.** – MD, PhD, Professor, Chair of Skin and Venereal Diseases<sup>1</sup>

**Lepekhova Anfisa A.** – MD, PhD, Assistant, Chair of Skin and Venereal Diseases<sup>1</sup>

✉ 4/1 Bol'shaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119992, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 543 30 74.

E-mail: anfisa.lepekhova@yandex.ru

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



# Вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус при аутоиммунной пузырчатке: действительно ли их роль случайна? Предварительное сообщение

Махнева Н.В.<sup>1</sup> • Сюч Н.И.<sup>2</sup> • Воронова В.В.<sup>1</sup> • Белецкая Л.В.

**Актуальность.** К одним из наиболее распространенных среди популяции всего земного шара инфекций, ассоциированных с аутоиммунными процессами, относят инфекции, вызванные вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Однако противоречивые данные исследований по роли герпесвирусных инфекций в развитии аутоиммунной пузырчатки не позволяют уверенно рассматривать данные вирусы как триггерный фактор в возникновении и течении этого буллезного дерматоза. **Цель** – изучение наличия специфических IgM-, IgG-антител к группе герпесвирусных инфекций у больных аутоиммунной пузырчаткой. **Материал и методы.** Исследованы образцы сыворотки крови 15 больных аутоиммунной пузырчаткой методом хемилюминесцентного иммуноанализа. **Результаты.** В сыворотке крови

у 14 (93,3%) из 15 больных аутоиммунной пузырчаткой одновременно выявлены специфические IgG-антитела к ядерному и капсидному белкам ВЭБ в диапазоне от 30,7 до 600 Ед/мл (медиана 147,5 [102,62; 313,25] Ед/мл) и от 33,5 до 567 Ед/мл (медиана 186 [85,95; 492,5] Ед/мл) соответственно. Специфические IgG-антитела к раннему белку ВЭБ были обнаружены только в 6,7% случаев. Специфические IgM-антитела к антигенам оболочки ВЭБ отсутствовали у всех обследованных больных. У всех (100%) больных в сыворотке крови выявлены специфические IgG-антитела к ЦМВ в диапазоне от 64,5 до 138 Ед/мл (медиана 103,5 [94,83; 113,75] Ед/мл). В 30% случаев обнаружены специфические IgM-антитела к ЦМВ, их титр варьировал от 11 до 12,3 Ед/мл (медиана 5 [5; 9,5] Ед/мл). **Заключение.** Результаты предварительного исследования показали, что

в 93,3% случаев аутоиммунная пузырчатка протекает на фоне хронической инфекции, вызванной ВЭБ и ЦМВ. При этом выявленный высокий уровень IgG-антител к антигенам ВЭБ и ЦМВ позволяет говорить о том, что ассоциация этих вирусов с данным буллезным дерматозом не является случайной. Несомненно, это требует продолжения научных исследований, результаты которых позволят сделать более точные выводы о роли ВЭБ и ЦМВ в патогенезе аутоиммунной пузырчатки и сформировать новый взгляд на лечение пациентов, страдающих столь угрожающим для жизни заболеванием.

**Ключевые слова:** пузырчатка, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, специфические антитела, хемилюминесцентный анализ

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-13-17

**А**ссоциация аутоиммунных заболеваний с инфекционными агентами (вирусы, бактерии, грибы, паразиты) известна давно и широко представлена в медицинской литературе [1]. Классическим примером таких взаимоотношений служит ревматическая лихорадка, которая первоначально вызывается стрептококковой инфекцией группы А. В последующем этот «инфектор» приводит к формированию аутоантител, способных, в свою очередь, поражать сердце, суставы и центральную нервную систему [2, 3]. В этом случае бактериальная инфекция инициирует аутоиммунное заболевание посредством молекулярной мимикрии, при которой эпитопное (молекулярное) сходство

инфекционного агента с собственными антигенами тканей приводит в замешательство иммунную систему макроорганизма, индуцируя ее ответ [4]. Однако существуют и другие механизмы развития аутоиммунных болезней – например, эпипространенный феномен, где чрезмерная локальная активация антигенпрезентирующих клеток на фоне воспаления провоцирует выраженную реакцию и сверхпрезентацию антигенов. Такая эксплицитная активация может быть причиной выработки большого количества Т-клеток с широкой специфичностью, способствующих развитию хронического аутоиммунного процесса [5]. Так, вирусные и бактериальные суперантигены, способные связываться с вариабельным



доменом Т-клеточного рецептора, состоящего из бета-цепи, при представлении их молекулам главного комплекса гистосовместимости 2-го класса, могут индуцировать аутоиммунную реакцию [6]. Свидетелем активности процесса является усиленная продукция цитокинов, вырабатываемых экспансированными аутореактивными Т-клетками, изначальное число которых было недостаточным для манифестации болезни [7].

Другой механизм развития аутоиммунных патологий известен как поликлональная активация, или активация лимфоцитов лимфотропными вирусами. В этих случаях инфицирование В-клеток вызывает их пролиферацию, усиление продукции антител и генерацию циркулирующих иммунных комплексов, что приводит к повреждению собственных тканей [8].

Спектр известных инфекционных возбудителей, связанных с различными аутоиммунными заболеваниями, широк [9]. В последние годы наибольший интерес среди вирусных ассоциаций вызывают вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ) как одни из самых распространенных вирусных инфекций среди популяции всего земного шара [10]. Рассматривая роль герпесвирусных инфекций в развитии аутоиммунной пузырчатки, не исключают, что такая связь может быть либо случайной, либо обусловленной ятрогенной иммуносупрессией и/или дисрегуляцией иммунного ответа хозяина, приводящей к аутоиммунизации патологического процесса при наличии к ней генетической предрасположенности [11]. Противоречивые данные научных исследований вынуждают ученых продолжать изучать вопросы по интригующей роли вирусов как триггерного фактора в развитии и течении этого буллезного дерматоза.

Целью исследования было изучение наличия специфических антител, содержащих иммуноглобулины (Ig) классов М и G, к группе герпесвирусных инфекций у больных аутоиммунной пузырчаткой.

## Материал и методы

Изучены образцы сыворотки крови 15 больных аутоиммунной пузырчаткой методом хемилюминесцентного иммуноанализа (англ. chemiluminescent immunoassay – CLIA). Диагноз каждого больного ранее подтвержден прямым и непрямой методом иммунофлуоресценции (рис. 1).

Среди обследованных было 8 женщин и 7 мужчин в возрасте от 34 до 80 лет (средний возраст  $57,7 \pm 13,7$  года). В 14 случаях аутоиммунная

**Махнева Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 784 05 77. E-mail: makhneva@mail.ru

**Сюч Наталья Иосифовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей, заведующая лабораторным отделением<sup>2</sup>

**Воронова Владислава Владимировна** – аспирант кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Белецкая Людмила Вячеславовна** – д-р мед. наук, профессор

пузырчатка имела стадию клинической ремиссии. При этом продолжительность болезни составляла от 4 до 35 лет (в среднем 8,9 года), длительность клинической ремиссии – от 1 года до 11 лет (в среднем  $3,8 \pm 2,6$  года). Поддерживающая доза глюкокортикостероидов носила индивидуальный характер, от 7,5 до 20 мг/сут в перерасчете на преднизолон. В одном случае при впервые выявленной пузырчатке исследование проводилось дважды на фоне терапии системными глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 100 мг/сут и 75 мг/сут перорально). Продолжительность заболевания у этого пациента составляла 10 месяцев.

В качестве контроля исследовали сыворотки 4 практически здоровых человек в возрасте от 25 до 39 лет (средний возраст  $32 \pm 6,6$  года) и 2 больных буллезным пемфигоидом в возрасте 62 и 77 лет. Продолжительность болезни пациентов с буллезным пемфигоидом составляла от полугода до 1,2 года; доза системного глюкокортикостероида носила индивидуальный характер – от 15 до 20 мг/сут в перерасчете на преднизолон.

С целью выявления маркеров инфекции, вызванной вирусом ВЭБ, проводили количественное определение специфических IgG-антител к раннему, ядерному и капсидному белкам ВЭБ. К антигенам оболочки данного вируса дополнительно выполняли исследование на наличие специфических IgM-антител. Для выявления маркеров инфекции, вызванной ЦМВ, проводили количественное определение специфических IgG- и IgM-антител с одновременным установлением степени avidности связывания антигена с IgG-антителами к ЦМВ человека.

Специфические антитела определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа с помощью анализатора LIAISON. Использовали наборы реагентов производства DiaSorin S.p.A. (Италия).

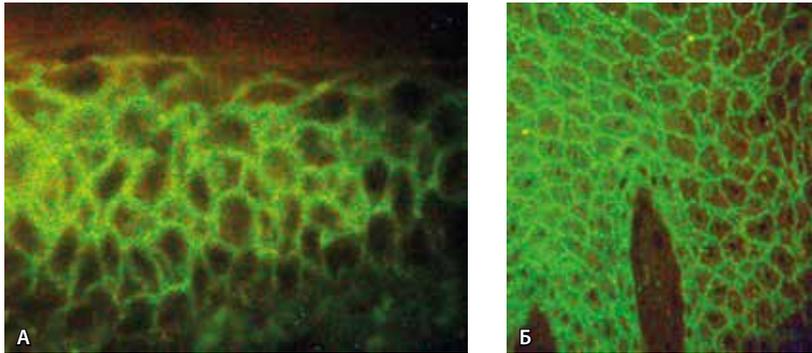
Все цифровые данные обрабатывались на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и БИОСТАТ. Статистический анализ показателей уровня выявленных специфических антител к антигенам ВЭБ и ЦМВ проводили с помощью определения значений медианы, 1-й и 3-й квартили.

## Результаты и обсуждение

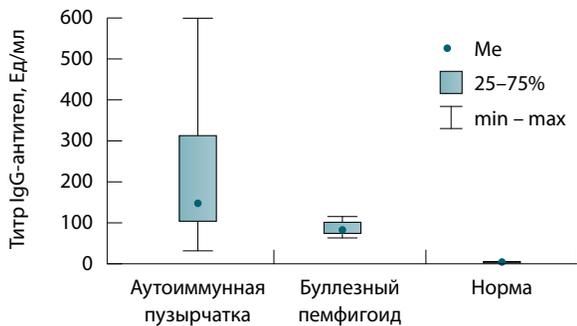
При исследовании сыворотки крови у 14 (93,3%) из 15 обследованных больных аутоиммунной пузырчаткой выявлены специфические IgG-антитела к ядерному белку ВЭБ в диапазоне от 30,7 до более

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

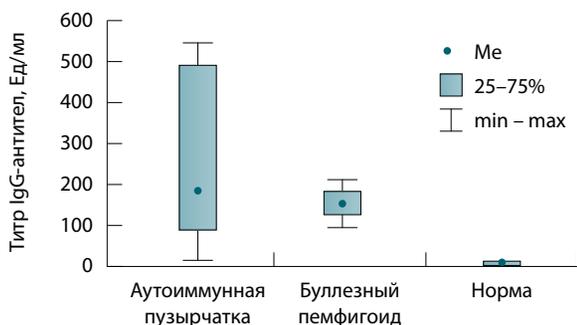
<sup>2</sup> ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В. Мандрыка»; 107014, г. Москва, ул. Большая Оленья, 8А, Российская Федерация



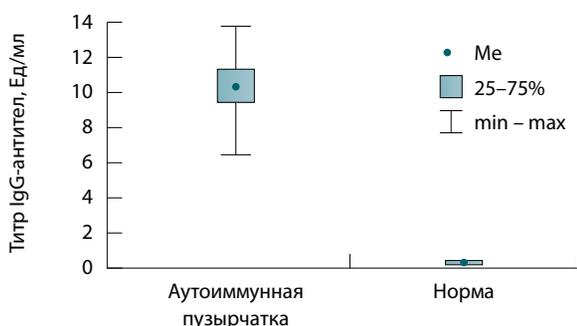
**Рис. 1.** Иммуногистохимическое исследование материала больных аутоиммунной пузырчаткой;  $\times 400$ . **А** – срез кожи пациентки с аутоиммунной пузырчаткой. Обработка меченой сывороткой против IgG. Прямой метод иммунофлуоресценции. Фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса. **Б** – срез кожи теленка. Обработка сывороткой больного аутоиммунной пузырчаткой. Непрямой метод иммунофлуоресценции. Реакция в межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия



**Рис. 2.** Уровень титров IgG-антител к ядерному белку вируса Эпштейна – Барр при аутоиммунной пузырчатке и буллезном пемфигоиде



**Рис. 3.** Уровень титров IgG-антител к капсидному белку вируса Эпштейна – Барр при аутоиммунной пузырчатке и буллезном пемфигоиде



**Рис. 4.** Уровень титров IgG-антител к цитомегаловирусу при аутоиммунной пузырчатке

600 Ед/мл (при норме до 5 Ед/мл), медиана составила 147,5 [102,62; 313,25] Ед/мл (рис. 2). У этих же 14 (93,3%) пациентов одновременно выявлены специфические IgG-антитела к капсидному белку ВЭБ в диапазоне от 33,5 до 567 Ед/мл (при норме до 20 Ед/мл), медиана – 186 [85,95; 492,5] Ед/мл (рис. 3). Одновременно выявленные высокие титры антител к антигенам ядра и оболочки ВЭБ свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции.

Идентичная картина наблюдалась при буллезном пемфигоиде. Обнаружено одновременное присутствие специфических IgG-антител к ядерному белку в пределах от 60,9 до 114 Ед/мл (медиана 84,45 [74,18; 100,73] Ед/мл) и капсидному белку ВЭБ в пределах от 94,8 до 214 Ед/мл (медиана 154,4 [124,6; 184,2] Ед/мл) (см. рис. 2, 3).

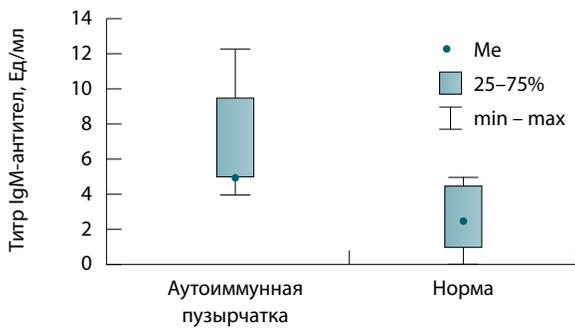
Интересно, что у пациента с впервые выявленной себорейной пузырчаткой на фоне лечения высокими дозами системного глюкокортикостероида отмечено снижение титров специфических IgG-антител к ядерному и капсидному белкам ВЭБ в 2,3 и 1,5 раза соответственно. Однако титры этих IgG-антител к данным белковым компонентам вируса сохранялись достаточно высокими.

У одной пациентки, страдающей вульгарной пузырчаткой, выявлены специфические IgG-антитела к ядерному белку ВЭБ в пределах сомнительного результата (5–20 Ед/мл) – 17,7 Ед/мл. Наличие таких невысоких титров IgG-антител к ядерному белку в сочетании с отрицательным результатом по IgM-антителам к антигенам оболочки ВЭБ говорит о произошедшем контакте с вирусом.

Специфические IgG-антитела к раннему белку ВЭБ были обнаружены только в 1 (6,7%) случае из 15 обследованных больных аутоиммунной пузырчаткой. Невысокий (44,6 Ед/мл) титр выявленных специфических IgG-антител к данному белку ВЭБ указывает на реактивацию этой вирусной инфекции у пациентки с вульгарной пузырчаткой. Еще у одного пациента с аутоиммунной пузырчаткой результат был сомнительным (38,7 Ед/мл); у остальных (86,7%) – отрицательным.

Исследование на наличие специфических IgM-антител к антигенам оболочки ВЭБ продемонстрировало отрицательные результаты у всех больных аутоиммунной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом. В последнем случае отсутствовали и IgG-антитела к раннему белку ВЭБ.

В группе контроля практически здоровых людей выявлены специфические IgG-антитела к ядерному белку ВЭБ в пределах



**Рис. 5.** Уровень титров IgM-антител к цитомегаловирусу при аутоиммунной пузырчатке

от 62,8 до 261 Ед/мл (медиана 230 [146,4; 245,5] Ед/мл) и антигенам оболочки данного вируса в диапазоне от 66,9 до более 750 Ед/мл (медиана 336 [155,47; 552,75] Ед/мл). Полученные данные свидетельствуют о распространенности этой вирусной инфекции среди взрослого населения [12].

При исследовании сыворотки больных аутоиммунной пузырчаткой на наличие специфических IgG-антител к ЦМВ у всех (100%) обследованных выявлены данные антитела. Их значение варьировало от 64,5 до 138 Ед/мл (медиана 103,5 [94,83; 113,75] Ед/мл) при норме до 6 Ед/мл (рис. 4). Высокие титры специфических IgG-антител к ЦМВ говорят о недавнем или прошедшем контакте с данным патогеном.

Специфические IgM-антитела к ЦМВ обнаружены в 30% случаев. Титр указанных антител варьировал от 11 до 12,3 при норме до 5 Ед/мл, значение медианы составило 5 [5; 9,5] Ед/мл (рис. 5). Известно, что наличие IgM-антител указывает на недавно перенесенное вирусное инфицирование [13]. Однако выявленная высокая avidность IgG-антител к ЦМВ человека в диапа-

зоне от 0,534 до 0,822 Ед/мл (медиана 0,67 [0,63; 0,68] Ед/мл) позволила установить: инфицирование больных аутоиммунной пузырчаткой произошло более чем за 3 месяца до получения биоматериала.

## Заключение

Результаты предварительного исследования показали, что в 93,3% случаев аутоиммунная пузырчатка протекает на фоне хронической инфекции, вызванной ВЭБ и ЦМВ. Высокие титры выявленных специфических антител к антигенам данных вирусов свидетельствуют о персистенции герпесвирусной инфекции и возможности ее субклинического течения с вовлечением разных органов и тканей. Последнее ярко продемонстрировано снижением уровня антител в процессе лечения аутоиммунной пузырчатки высокими дозами системного глюкокортикостероида. Кроме того, выявленный высокий уровень IgG-антител к антигенам ВЭБ и ЦМВ при аутоиммунной пузырчатке позволяет говорить о том, что ассоциация этих вирусов с данным буллезным дерматозом не является случайной.

Ранее высказанная теория о «печальной» роли вирусов семейства *Herpes viridae* как о факторе окружающей среды, способствующем развитию аутоиммунных заболеваний, требует продолжения научных исследований. Приобретенные знания позволят сделать более точные выводы о роли ВЭБ и ЦМВ в патогенезе аутоиммунной пузырчатки и сформировать новый взгляд на лечение пациентов, страдающих столь угрожающим для жизни заболеванием. ©

## Литература

- Shoenfeld Y, Rose NR. Introduction: infection and autoimmunity. In: Shoenfeld Y, Rose NR, editors. Infection and autoimmunity. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 613–22.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;134(1):56–64. doi: 10.1159/000077915.
- Faé KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun.* 2005;24(2):101–9. doi: 10.1016/j.jaut.2005.01.007.
- Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1097–104. doi: 10.1172/JCI14235.
- Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature.* 1992;358(6382):155–7. doi: 10.1038/358155a0.
- Scherer MT, Ignatowicz L, Winslow GM, Kappeler JW, Marrack P. Superantigens: bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. *Annu Rev Cell Biol.* 1993;9:101–28. doi: 10.1146/annurev.cb.09.110193.000533.
- Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, Sourdive DJ, Zajac AJ, Miller JD, Slansky J, Ahmed R. Counting antigen-specific CD8 T cells: a re-evaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity.* 1998;8(2):177–87. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80470-7.
- Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(1): 53–60.
- Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a007682. doi: 10.1101/cshperspect.a007682.
- Sagi L, Sherer Y, Trau H, Shoenfeld Y. Pemphigus and infectious agents. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):33–5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.021.
- Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology.* 2014;229(4):310–5. doi: 10.1159/000365845.
- Кишкун АА. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике. М.: МИА; 2006. 536 с.
- Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11(5):466–74. doi: 10.2174/187152611797636703.



## References

- Shoenfeld Y, Rose NR. Introduction: infection and autoimmunity. In: Shoenfeld Y, Rose NR, editors. *Infection and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 613–22.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(1):56–64. doi: 10.1159/000077915.
- Faé KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun*. 2005;24(2): 101–9. doi: 10.1016/j.jaut.2005.01.007.
- Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1097–104. doi: 10.1172/JCI14235.
- Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature*. 1992;358(6382):155–7. doi: 10.1038/358155a0.
- Scherer MT, Ignatowicz L, Winslow GM, Kappler JW, Marrack P. Superantigens: bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. *Annu Rev Cell Biol*. 1993;9:101–28. doi: 10.1146/annurev.cb.09.110193.000533.
- Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, Sourdive DJ, Zajac AJ, Miller JD, Slansky J, Ahmed R. Counting antigen-specific CD8 T cells: a re-evaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity*. 1998;8(2):177–87. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80470-7.
- Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(1): 53–60.
- Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007682. doi: 10.1101/cshperspect.a007682.
- Sagi L, Sherer Y, Trau H, Shoenfeld Y. Pemphigus and infectious agents. *Autoimmun Rev*. 2008;8(1):33–5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.021.
- Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology*. 2014;229(4):310–5. doi: 10.1159/000365845.
- Kishkun AA. Immunologicheskii i serologicheskii issledovaniya v klinicheskoy praktike [Immunological and serological tests in clinical practice]. Moscow: MIA; 2006. 536 p. (in Russian).
- Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5): 466–74. doi: 10.2174/187152611797636703.

# Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: Is their role in pemphigus really incidental? A preliminary report

Makhneva N.V.<sup>1</sup> • Syuch N.I.<sup>2</sup> • Voronova V.V.<sup>1</sup> • Beletskaya L.V.

**Background:** Epstein-Barr (EBV) and cytomegaloviral (CMV) infections are among most prevalent in the population worldwide that are associated with autoimmune processes. However, conflicting data of the studies on the role of herpes viral infections in the etiology of autoimmune pemphigus does not allow for reliable recognition of these viruses as triggers in the development and course of this bullous dermatosis. **Aim:** To assess specific IgM and IgG antibodies to herpes virus infections in patients with autoimmune pemphigus. **Materials and methods:** Serum samples from 15 patients with autoimmune pemphigus were analyzed by chemoluminescent immunoassay. **Results:** In the serum samples of 14/15 (93.3%) patients with autoimmune pemphigus we found specific IgG antibodies to nuclear and capsid EBV proteins at the levels of 30.7 to 600 U/mL (median, 147.5 [102.62; 313.25] U/mL) and from 33.5 to 567 U/mL (median, 186 [85.95; 492.5] U/mL), respectively. Specific IgG antibodies to the EBV early protein were found only in 6.7% of cases. In all patients, there were no specific IgM antibodies to EBV capsule antigens.

All patients (100%) had specific IgG anti-CMV antibodies in the range from 64.5 to 138 U/mL (median, 103.5 [94.83; 113.75] U/mL). In 30% of cases, there were specific IgM anti-CMV antibodies at titers of 11 to 12.3 U/mL (median, 5 [5; 9.5] U/mL).

**Conclusion:** The results of the preliminary study showed that 93.3% of autoimmune pemphigus cases have an underlying chronic infection caused by EBV and CMV. The finding of the high titers of IgG anti-EBV and anti-CMV antibodies allows to conclude that the association of these viruses with the bullous dermatosis is not just a chance. It makes further research undoubtedly necessary. Its results would draw more accurate conclusions on the role of EBV and CMV in the pathogenesis of autoimmune pemphigus and to find new perspectives in the treatment of patients with this life-threatening disease.

**Key words:** pemphigus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, specific antibodies, chemoluminescent immunoassay

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-13-17

**Makhneva Natalia V.** – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 784 05 77.  
E-mail: makhneva@mail.ru

**Syuch Nataliya I.** – MD, PhD, Professor, Chair of Advanced Medical Therapy, Head of Laboratory Department<sup>2</sup>

**Voronova Vladislava V.** – MD, PhD Student, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Beletskaya Lyudmila V.** – MD, PhD, Professor

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

<sup>2</sup> Medical Educational Scientific Clinical Center named after P.V. Mandryka; 8A Bol'shaya Olen'ya ul., Moscow, 107014, Russian Federation



# Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе и псориатическом артрите

Якубовская Е.С.<sup>1</sup> • Молочков В.А.<sup>1</sup> • Кильдюшевский А.В.<sup>1</sup> • Карзанов О.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Псориаз – наиболее распространенный хронический дерматоз аутоиммунной природы, характеризующийся нарастающей частотой как тяжелых клинических форм, так и осложнений, самым грозным из которых считается псориатический артрит. В его лечении применяют ароматические ретиноиды, иммуносупрессивную терапию (иммуносупрессанты, глюкокортикостероиды), ПУВА-терапию и другие методы. Однако в клинической практике эти методы недостаточно эффективны и часто сопровождаются развитием серьезных побочных реакций и осложнений. **Цель** – повышение эффективности лечения псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, путем включения в стандартный протокол нового иммунобиологического метода – экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ). **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование с активным контролем. Семьдесят больных разными формами псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, методом стратификационной рандомизации были

разделены на 2 группы: пациенты основной группы (n=35) получали лечение с применением ЭФХТ, контрольной (n=35) – стандартное лечение. Методика ЭФХТ заключалась в выделении предварительно сенсибилизированных 8-метоксипсораленом мононуклеарных клеток на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+. После обработки клеточной суспензии ультрафиолетовым светом А ( $\lambda=320-400$  нм) ее реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день. **Результаты.** Анализ клинической эффективности ЭФХТ в комплексном лечении псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, показал: в большинстве наблюдений удалось достичь выраженного терапевтического эффекта. В среднем индекс PASI снизился с  $28,5 \pm 1,63$  до  $6,6 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$ ), активность псориатического артрита по DAS – с  $3,7 \pm 0,35$  до  $1,7 \pm 0,36$  балла ( $p < 0,05$ ). Выраженный терапевтический эффект был ассоциирован с уменьшением корреляционной зависимости экспрессии естественных киллерных клеток от активационных молекул HLA-DR ( $r=0,6$ ,

$p < 0,05$ ) и интегринавой молекулы адгезии CD11b ( $r=0,7$ ,  $p < 0,001$ ). Возобновление процессов естественной гибели аутоагрессивных цитолитических клеток (CD8) предопределило восстановление нарушенного гомеостатического равновесия между процессами активации и толерантности. **Заключение.** Включение ЭФХТ в стандартный протокол лечения больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, представляется высокоэффективным и патогенетически обоснованным методом лечения, позволяющим в короткие сроки добиться приостановки патологического процесса с последующим нарастанием регресса клинической симптоматики. В основе механизма лечебного действия лежит коррекция иммунорегуляторных механизмов, обеспечивающих восстановление и поддержание иммунного гомеостаза.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-18-27

**П**сориаз – аутоиммунный, генетически детерминированный хронически дерматоз многофакторной природы, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы [1]. Им страдает от 2 до 7% жителей планеты [2, 3]. В последние годы существенно нарастает частота тяжелых клинических разновидностей псориаза, нередко заканчивающихся инвалидностью больных [4]. Самым грозным

осложнением псориаза признан псориатический артрит – хроническое воспалительное поражение костно-суставного аппарата, ассоциированное с псориазом. Этим термином обозначены различные локализации патологического процесса: суставов, энтезисов, позвоночника. Он развивается у 48% больных псориазом [1]. По данным популяционных исследований, заболеваемость псориатическим артритом составляет от 3 до 8 случаев на 100 тыс. населения, а распространенность – от 0,05 до 1,2% [5]. Среди пациентов с псориазом частота псориатического артрита оценивается в 6–42% [6, 7].



Иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита характеризуется хронической Th-1 активацией Т-лимфоцитов, происходящей в результате презентации чужеродного антигена антигенпрезентирующими клетками, и стимуляцией продукции провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-2, -4, -6, -8, -12. Именно поэтому лечение прогрессирующего псориаза и псориатического артрита направлено на подавление активности Т-лимфоцитов [7, 8].

В лечении применяют ароматические ретиноиды, иммуносупрессивную терапию (иммуносупрессанты, глюкокортикостероиды), а также ПУВА-терапию, ре-ПУВА-терапию и ряд других методов. Однако в клинической практике все они недостаточно эффективны и часто сопровождаются развитием серьезных побочных эффектов и осложнений. Не лишены недостатков и методы биологической терапии на основе использования моноклональных антител. В частности, применение инфликсимаба, моноклонального антитела к фактору некроза опухоли- $\alpha$ , ведет к активизации латентной туберкулезной инфекции.

В связи с этим наше внимание привлек метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ, или фотоферез), отличающийся высокой эффективностью и безопасностью [4], находящийся все более широкое применение при лечении ряда аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной лимфомы кожи. Тем не менее данные литературы об эффективности этого метода при псориазе немногочисленны и основаны на небольшом количестве наблюдений [9–13].

Цель настоящего исследования – изучение клинической эффективности и патогенетической обоснованности применения ЭФХТ при лечении различных форм псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом.

## Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование с активным контролем. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Под нашим наблюдением находились 70 больных (из них 43 мужчины и 27 женщин; возраст составил от 18 до 75 лет, в среднем  $42,2 \pm 12$  лет) с разными формами распространенного псориаза (все в прогрессирующей стадии болезни) и ассоциированного с ним псориатического артрита. У всех больных течение псориаза характеризовалось устойчивостью к проводимой терапии и не продолжительными ремиссиями.

Для получения репрезентативных данных об эффективности ЭФХТ больные были разделены на

2 группы по 35 человек, сходных по полу, возрасту, клинической картине, течению псориаза и сопутствующим заболеваниям (табл. 1, 2, 3). Распределение больных по группам проводилось с использованием метода стратификационной рандомизации. Пациенты основной группы получали ЭФХТ и рутинную терапию (гепатопротекторы, седативные, антигистаминные, гипосенсибилизирующие препараты, витамины, кортикостероидные мази), контрольной группы – только стандартную терапию.

В основной группе 13 (40%) пациентов ранее получали системную кортикостероидную терапию. Средняя продолжительность псориатического артрита у них составляла 5,5 года. В 20 (57,2%) наблюдениях заболевание протекало в форме олигоартрита и полиартрита, в 15 (42,8%) – полиартралгии. У 11 (31%) пациентов активность псориатического артрита была низкая (индекс активности псориатического артрита – Disease Activity Score (DAS)  $\leq 2,4$ ; I степень), у 9 (26%) – умеренная (DAS  $> 2,4 \leq 3,7$ ; II степень), у 1 (2,9%) – высокая (DAS  $> 3,7$ ; III степень). В среднем по группе активность псориатического артрита, оцененная по шкале DAS, составила  $3,35 \pm 0,42$  балла.

В контрольной группе также преобладали больные с олигоартритом и полиартритом – 20 (57,2%), полиартралгии диагностированы в 15 (42,8%) наблюдениях. У 15 (42,85%) пациентов не было признаков активного воспалительного суставного процесса, у 10 (28,57%) отмечена низкая активность псориатического артрита (I степень), у 8 (22,86%) – умеренная (II степень).

В настоящем исследовании клиническая эффективность ЭФХТ при псориазе и ассоциированном с ним псориатическом артритом оценивалась с учетом распространенности кожного процесса на основании индекса PASI (Psoriatic area and severity index – индекс охвата и тяжести псориаза) и индекса DAS (Европейские критерии эффективности терапии) [14, 15].

Экспрессию антигенов на лимфоцитах определяли методом проточной цитофлюорометрии на проточном цитофлюориметре FACScan (Becton Dickinson) с использованием панели моноклональных антител (Beckman Coulter) с реактогенной направленностью против большого спектра дифференцировочных антигенов, маркеров активации и адгезии: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>.

Методика проведения ЭФХТ заключалась в следующем. Выделение мононуклеарных клеток осуществляли с помощью клеточного сепаратора Haemonetics MCS+ (США) по протоколу

**Якубовская Елена Сергеевна** – врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 46 54.  
E-mail: dr.elenasergeevna\_29@mail.ru

**Молочков Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Кильдюшевский Александр Вадимович** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации<sup>1</sup>

**Карзанов Олег Валерьевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

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

**Таблица 1.** Половозрастная характеристика групп пациентов с псориазом и псориатическим артритом

Характеристика	Количество пациентов, абс. (%)	
	основная группа (n = 35)	контрольная группа (n = 35)
Возраст, годы		
до 20	1 (2,85)	1 (2,85)
21–30	6 (17,14)	3 (8,57)
31–40	12 (34,29)	14 (40)
41–50	7 (20)	12 (34,29)
51–60	5 (14,29)	5 (14,29)
старше 60	4 (11,43)	–
Пол		
женщины	12 (34,3)	15 (42,9)
мужчины	23 (65,7)	20 (57,1)

**Таблица 2.** Длительность псориаза у пациентов основной и контрольной групп

Время, годы	Количество пациентов, абс. (%)	
	основная группа (n = 35)	контрольная группа (n = 35)
< 10	11 (31,4)	12 (34,3)
11–20	13 (37,1)	17 (48,6)
21–30	8 (22,9)	6 (17,1)
31–40	3 (8,6)	–

RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделяли от 40 до 70 мл концентрата моноклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% растворе 46 хлористого натрия, доводя общий объем до 200 мл. Клеточную суспензию подвергали ультрафиолетовому воздействию на облучателе крови «Юлия» при длине волны 380–420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8–1,2 Дж/см<sup>2</sup>. В качестве фотосенсибилизирующего препарата использовали Аммифурин в дозе 0,6 мг/кг, который больной принимал перорально за 2 часа до сеанса. Клеточную суспензию реинфузировали в течение 30 минут, предварительно обработав ультрафиолетовым облучением. Сеанс проводили через 1–2 суток, на курс – 3–4 процедуры.

Показатели, полученные в ходе исследования, были внесены в электронную базу данных и обрабатывались методами статистического и корреляционного анализа с использованием программы «Открытое бесплатное программное обеспечение – пакет R версии 3.1 [http://www.r-project.org]». На основании методов вариационной статистики определялись среднее арифметическое значение и ошибка среднего. Достоверность различий между двумя группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ . Точную значимость различий оценивали по методу Фишера.

### Результаты иммунологического обследования и лечения

Особенности иммунофенотипа и характеристика межклеточного взаимодействия

При анализе экспрессии основных линейных лимфоцитарных антигенов у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, в сравнении с нормальными показателями (здоровые доноры) выявлено статистически значимое увеличение общего количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) за счет цитолитической субпопуляции Т-клеток (CD8<sup>+</sup>) (табл. 4). Методом корреляционного анализа установлено, что накопление аутоагрессивных цитолитических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов было обусловлено снижением присутствия на них молекулы CD95, ассоциированной с апоптозом, о чем свидетельствует статистически значимая обратная корреляция CD8/CD95 ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Значительная вариабельность экспрессии CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> (естественных киллерных клеток) указывает на выраженный иммунофенотипический полиморфизм. Это послужило основанием для распределения пациентов в 2 группы по выраженности экспрессии CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>. В 1-ю группу вошли больные, экспрессирующие CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> больше нормальных значений, во 2-ю – меньше. В 1-й группе продолжительность псориаза и псориатического артрита составила в среднем  $18,1 \pm 11,3$  и  $6,1 \pm 3,5$  года соответственно, во 2-й –  $14,8 \pm 11,9$  и  $3,3 \pm 2,5$  года, однако эти различия, как и по остальным клиническим показателям, не достигли уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ) (табл. 5). Таким образом, иммунологический статус пациентов на разных стадиях патологического процесса характеризовался различной степенью экспрессии молекулы, ассоциированной с естественными киллерными клетками, имеющими фенотип CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>.



Для уточнения механизмов межклеточного взаимодействия у больных с псориазом и псориатическим артритом был проведен корреляционный анализ зависимости клеточных популяций от экспрессии молекулы адгезии CD11b и активационного антигена HLA-DR. В результате статистически значимая зависимость HLA-DR была установлена с естественными киллерными клетками ( $r=0,6$ ,  $p=0,008$ ), что говорило о присутствии HLA-антигена на киллерных Т-лимфоцитах и реализации цитолитической функции через систему главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Корреляционный анализ показал: в 1-й группе (пациенты с повышенным количеством естественных киллерных клеток) имелся высокий коэффициент корреляционной зависимости с интегриновой молекулой адгезии CD11b ( $r=0,88$ ,  $p<0,001$ ); во 2-й группе (с пониженным количеством естественных киллерных клеток) не было выявлено статистически значимой корреляционной зависимости ( $r=0,4$ ,  $p>0,05$ ). Следовательно, интегриновая молекула адгезии присутствует только у больных с повышенным содержанием естественных киллерных клеток, у которых отмечается не только большая продолжительность псориатического процесса, но и более длительное течение псориатического артрита с полиартралгиями.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что естественные киллерные клетки, обладающие цитолитической активностью, имея на своей поверхности интегриновую молекулу адгезии CD11b, обеспечивают фиксацию этих клеток на эндотелии сосудов с их лигандами CD54 и CD102 с последующим трансэндотелиальным перемещением их к клеткам-мишеням.

Присутствие интегриновой молекулы адгезии CD11b на мембране естественных киллерных клеток индуцирует процессы лимфолиферации, что обусловлено взаимодействием молекул адгезии естественных киллерных клеток со своими лигандами в строме органов. В результате этого возникают сигналы, блокирующие апоптоз, происходят накопление аутоагрессивных цитолитических лимфоцитов к кожным антигенам и развитие соответствующей клинической симптоматики. Это подтверждается статистически значимой выраженной обратной корреляцией естественных киллерных клеток и молекулы CD95, ассоциированной с апоптозом (см. рис. 1).

Из представленных данных следует, что увеличение цитолитических лимфоцитов CD8<sup>+</sup> и естественных киллерных клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>)

**Таблица 3.** Сопутствующие заболевания у пациентов основной и контрольной групп

Заболевание, состояние	Количество пациентов, абс. (%)	
	основная группа (n=35)	контрольная группа (n=35)
Гипертоническая болезнь	2 (5,7)	–
Ишемическая болезнь сердца	2 (5,7)	–
Астеноневротический синдром	3 (8,6)	1 (2,9)
Глаукома	2 (5,7)	1 (2,9)
Сахарный диабет	–	1 (2,9)
Ожирение	1 (2,9)	–
Хронический пиелонефрит	2 (5,7)	3 (8,6)
Остеомиелит	–	1 (2,9)
Хронический гепатит	2 (5,7)	2 (5,7)

**Таблица 4.** Экспрессия линейных лимфоцитарных антигенов в норме у здоровых людей и у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до и после экстракорпоральной фотохимиотерапии

Кластеры дифференцировки лимфоцитов, %	Обследуемые группы	здоровые доноры (n=20)	
		больные псориазом и псориатическим артритом	
		до ЭФХТ (n=22)	после ЭФХТ (n=22)
CD3 <sup>+</sup>	62,8 ± 1,18	77,7 ± 7*	72,8 ± 8,7**
CD4 <sup>+</sup>	47,1 ± 1,2	47,1 ± 7	44,8 ± 6,4
CD8 <sup>+</sup>	25,5 ± 0,8	41,1 ± 7,3*	39 ± 7,9
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	18,8 ± 1,5	22,6 ± 6,2*	23,7 ± 10,6
CD4/CD8	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,9*	1,2 ± 0,9
CD20 <sup>+</sup>	7,2 ± 0,6	8,3 ± 3,1	7,9 ± 3
CD38 <sup>+</sup>	30,6 ± 1,5	54 ± 6,5*	53,8 ± 13

ЭФХТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего

\*Различия между больными псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до ЭФХТ и здоровыми донорами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

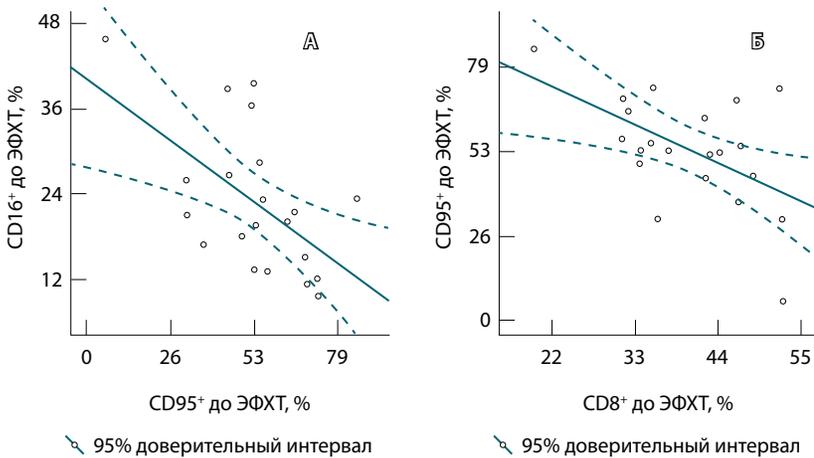
\*\*Различия между больными псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до и после ЭФХТ статистически значимы ( $p < 0,05$ )

сопровождается уменьшением экспрессии CD95. Таким образом, на начальных этапах заболевания цитотоксическое воздействие, лежащее в основе иммунопатогенеза псориаза и псориатического артрита, осуществляется цитолитическими Т-лимфоцитами (CD8<sup>+</sup>) и повышенной

**Таблица 5.** Характеристика больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, в зависимости от экспрессии естественных клеток-киллеров

Показатель	I группа CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> > нормы (28,3 ± 5,4%)	II группа CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> < нормы (13,9 ± 2,7%)
Количество пациентов, абс. (%)	14 (60,9)	9 (39,1)
Пол, женщины / мужчины, абс. (%)	5 (35,7) / 9 (64,3)	3 (33,35) / 6 (66,65)
Средний возраст, годы	45,7 ± 13,4	41,2 ± 11,7
Средняя длительность псориаза, годы	18,1 ± 11,3	14,8 ± 11,9
Средняя длительность псориатического артрита, годы	6,1 ± 2,5	3,3 ± 1,5
Тип псориатического артрита, абс. (%)		
полиартралгии	7 (50)	3 (33,35)
олигоартрит	2 (14,3)	2 (22,2)
полиартрит и полиартрит в сочетании с поражением позвоночника	5 (35,7)	4 (44,45)
Количество гормонозависимых пациентов	11 (78,6)	7 (77,8)

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего  
Межгрупповые различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ )



**Рис. 1.** Корреляционная зависимость CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> клеток и молекулы CD95;  $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$  (А) и CD8<sup>+</sup> клеток и молекулы CD95;  $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$  (Б) у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ)

активностью со стороны лимфоцитов, секретирующих патологические иммуноглобулины. Корреляция активности псориаза и псориатического артрита с увеличением относительного количества естественных киллерных клеток и повышением их функциональной активности

указывает на ключевую роль этих клеток в развернутой фазе заболевания и прогрессировании патологического процесса.

В сочетании с продолжающейся аутоиммунной агрессией со стороны цитолитических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и угнетением процессов апоптоза происходит нарушение интеграции между врожденной и адаптивной системами иммунологического надзора, направленного на распознавание, локализацию, киллинг и элиминацию чужеродных агентов, что приводит к возрастанию аутоиммунной агрессии.

Клиническая оценка эффективности лечения

На фоне проведенной терапии с применением ЭФХТ положительный эффект различной степени выраженности был получен у подавляющего большинства пациентов. Переносимость процедуры была удовлетворительной, серьезных побочных эффектов и осложнений не зарегистрировано. В основной группе средний индекс PASI снизился с  $28,5 \pm 1,63$  до  $6,6 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения – с  $27,7 \pm 1,6$  до  $9,7 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ); активность псориатического артрита по шкале DAS – с  $3,7 \pm 0,35$  до  $1,7 \pm 0,36$  ( $p < 0,05$ ) и с  $3,5 \pm 0,34$  до  $2,5 \pm 0,29$  ( $p < 0,05$ ) балла соответственно. Таким образом, в основной группе терапевтический эффект был расценен как хороший (снижение DAS на 2 балла ( $> 1,2$ )), а в контрольной группе – как умеренный (снижение DAS на 1 балл ( $> 0,6$  и  $\leq 1,2$ )).

В целом в основной группе положительная динамика разной степени выраженности по обоим индексам была отмечена в 86% случаев, причем у 13 (37%) пациентов наблюдали значительное клиническое улучшение, у 15 (43%) – улучшение, у 3 (9%) – незначительное улучшение, у 4 (11%) эффект отсутствовал. В группе сравнения положительная динамика была у 66% больных: у 3 (9%) зарегистрировано значительное улучшение, у 12 (34%) – улучшение, у 8 (23%) – незначительное улучшение, у 12 (34%) эффект отсутствовал (рис. 2, 3). Полученные данные убедительно свидетельствуют об эффективности ЭФХТ при псориазе и псориатическом артрите.

Изменение иммунологического фенотипа и функциональных особенностей иммунокомпетентных клеток после ЭФХТ

В процессе ЭФХТ экспрессия общего лимфоцитарного антигена CD3 статистически значимо уменьшилась и не отличалась от нормальных показателей (см. табл. 4).

Поскольку обследуемые нами больные в зависимости от исходного уровня экспрессии



молекулы CD16 были распределены на 2 группы (выше и ниже среднего показателя относительно здоровых доноров), мы провели анализ экспрессии этого маркера на фоне ЭФХТ с учетом его распределения в обеих группах (табл. 6). Оказалось, что относительное количество естественных киллерных клеток после ЭФХТ зависело от их исходного уровня. Так, если исходный показатель был ниже нормального значения (2-я группа), то после терапии он статистически значимо повышался и достигал значений, близких к нормальным. В том случае если относительное содержание естественных киллерных клеток исходно значительно превышало норму (1-я группа), после лечения эти показатели статистически значимо уменьшались и также не отличались от нормальных значений.

Представленные данные позволяют предположить: клинический эффект ЭФХТ при псориазе и псориатическом артрите ассоциирован с нормализацией уровня экспрессии в первую очередь естественных киллерных клеток. В связи с этим можно заключить, что ЭФХТ обладает свойством коррекции иммунной системы, направленной на восстановление активного взаимодействия систем врожденного и адаптивного иммунного ответа.

На основании корреляционного анализа было установлено, что снижение цитотоксического действия естественных киллерных клеток обусловлено не только уменьшением их количественного состава, но и модификацией их антигенной структуры, выражающейся в отсутствии коэкспрессии на их мембране антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-DR, через который реализуется цитостатический эффект ( $r = 0,5, p < 0,05$ ). Кроме того, ЭФХТ оказывает влияние на снижение активности HLA-DR антигена у больных с высокой его экспрессией.

При ЭФХТ под действием фотохимических процессов происходит модуляция коэкспрессии межклеточной молекулы адгезии CD11b на ЕК-клетках ( $r = 0,3, p < 0,05$ ) с существенным ограничением возможностей для их трансэндотелиальной миграции, что приводит к ослаблению их патологического влияния на иммунологически опосредованные процессы у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом.

Механизм положительного действия ЭФХТ обусловлен также восстановлением процессов естественной гибели аутоагрессивных цитолитических клеток, подтверждением чему служит отсутствие обратной корреляционной зависимости CD8/CD95 ( $r = -0,1, p > 0,05$ ) после курса терапии.

**Таблица 6.** Экспрессия CD16 лимфоцитов у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до и после экстракорпоральной фотохимиотерапии

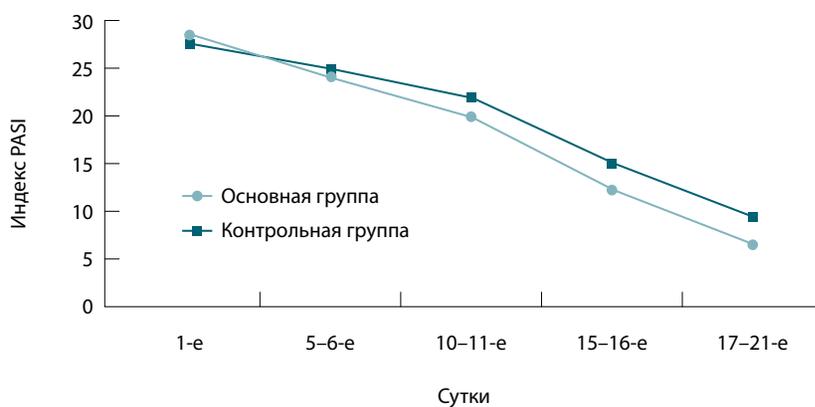
Кластеры дифференцировки лимфоцитов, %	Обследуемые группы		
	здоровые доноры (n=20)	больные псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом	
		до ЭФХТ	после ЭФХТ
CD16* (общая популяция больных), n=23	18,8±1,5	22,6±6,2	20,7±10,6
CD16 > нормы, n=14		28,2±5,2*	23,4±4,6**
CD16 < нормы, n=9		13,9±2,6*	21,4±6,0**

ЭФХТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия

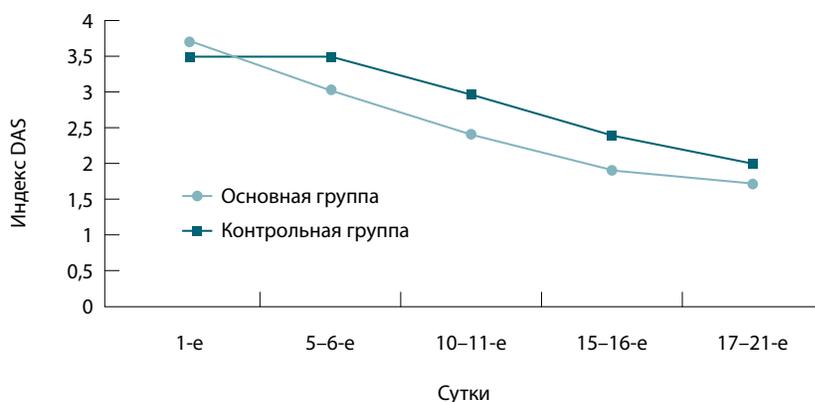
Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего

\*Различия между больными псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до ЭФХТ и здоровыми донорами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

\*\*Различия между больными псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до и после ЭФХТ статистически значимы ( $p < 0,05$ )



**Рис. 2.** Динамика индекса PASI у пациентов основной и контрольной групп



**Рис. 3.** Динамика индекса DAS у пациентов основной и контрольной групп



**Рис. 4.** Пациент 3, 59 лет до проведения экстракорпоральной фотохимиотерапии: **А и Б** – эритродермия, **В** – изменения ногтевой пластинки I пальца правой кисти по типу «масляного пятна» и «наперстка», припухлость и гиперемия сустава

Таким образом, под воздействием ЭФХТ происходит модуляция экспрессии антигенов, определяющих надзор над тканевой совместимостью, с повышением функции естественной иммунотолерантности. Снижение активности иммунопатологического процесса ассоциировалось с выраженностью клинического эффекта, что свидетельствовало о патогенетической направленности ЭФХТ при этом заболевании.

#### Клиническое наблюдение

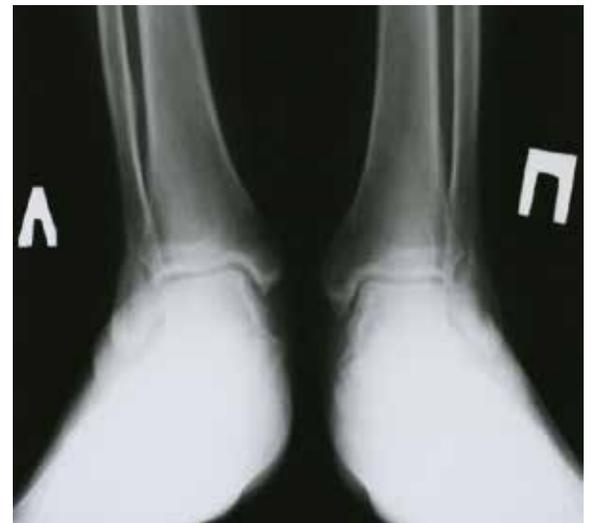
Пациент 3., 59 лет, поступил в клинику с жалобами на высыпания и зуд по всему кожному покрову, боли

в голеностопных, коленных суставах и утреннюю скованность в них до 20 минут.

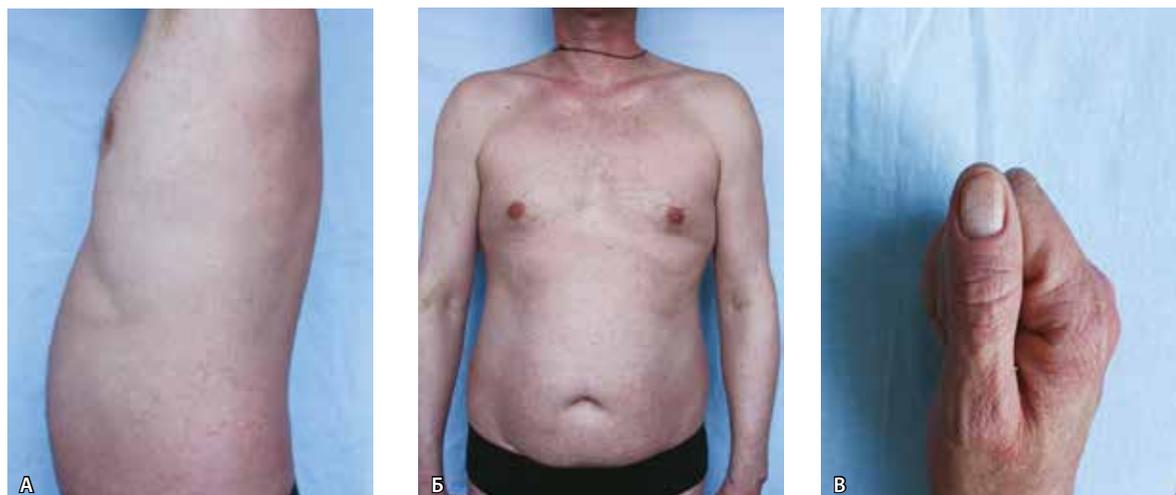
Болен псориазом около 30 лет. В течении заболевания отмечалась волнообразность с ежегодными обострениями в осенне-зимний период. Ранее получал лечение десенсибилизирующими, антигистаминными препаратами, гепатопротекторами, наружными кортикостероидами с кратковременным эффектом и продолжительностью ремиссий до 5 месяцев. В течение 2 лет отмечает изменение ногтевых пластин кистей по типу «наперстка», а также боль и временами утреннюю скованность в голеностопных и коленных суставах. По этому поводу обращался к невропатологу, который



**Рис. 5.** Рентгенография стоп: распространенный остеопороз (местами умеренный, местами выраженный), немногочисленные маленькие кистовидные просветления костной ткани. Подвывихи дистальных фаланг IV и V пальцев. Сужение щелей отдельных суставов (I, IV, V правых плюснефаланговых суставов и межфаланговых суставов I пальцев). Остеолиз дистальной половины основной фаланговой кости I правого пальца



**Рис. 6.** Рентгенография голеностопных суставов, прямая проекция: заострен край суставной поверхности медиальной правой лодыжки



**Рис. 7.** Пациент 3. 59 лет после проведения экстракорпоральной фотохимиотерапии: **А и Б** – разрешение состояния эритродермии, **В** – уменьшение припухлости и разрешение гиперемии I пальца

назначил диклофенак, но эффект был непродолжительным. Год назад во время прохождения лечения в стационаре получал метотрексат 5 мг/нед с временным положительным эффектом в виде уменьшения болей в суставах и незначительного улучшения со стороны кожного процесса.

Последнее обострение произошло 2 месяца назад и было связано с нервным стрессом. Кожный процесс сразу принял распространенный характер.

При поступлении: кожный процесс носит характер эритродермии: кожные покровы ярко-красного цвета, инфильтрированы, покрыты серо-белыми чешуйками (рис. 4 А, Б). Индекс PASI 26,9. Ногтевые пластинки кистей и стоп изменены по типу «масляного пятна» и «наперстка» (рис. 4 В).

Субъективно отмечается боль в коленных суставах и мелких суставах кистей и стоп. Кожа над I пальцем правой кисти отечна, амплитуда движения в коленных суставах снижена. Индекс DAS 4–3,1.

Проведена рентгенография суставов стоп и голеностопных суставов (рис. 5, 6).

Установлен диагноз: псориазическая эритродермия, псориазический артрит, остеолитический вариант, II степень активности.

Назначено лечение: гепарин натрия подкожно по 5 тыс. ЕД 4 раза в день; аденозинтрифосфат натрия внутримышечно по 2 мл ежедневно, на курс 10 инъекций; лоратадин внутрь по 1 таблетке в сутки; тиосульфат натрия внутривенно 10% раствор по 10 мл; наружно мометазон в виде мази. В связи с отсутствием эффекта от лечения через 10 дней после его начала проведено 4 сеанса ЭФХТ. На фоне ЭФХТ отмечено значительное улучшение со стороны кожного процесса с уменьшением гиперемии, инфильтрации и шелушения (рис. 7).

Индекс PASI снизился до 11,4. Значительно уменьшились боли в суставах и утренняя скованность (сократилась до 10 минут), индекс DAS снизился до 2,18.

Через месяц после лечения с применением ЭФХТ высыпания регрессировали и на их месте остались «дежурные» бляшки на локтях и коленях, индекс PASI снизился до 5, индекс DAS до 1,9.

Данное наблюдение свидетельствует о высокой клинической эффективности ЭФХТ, что проявилось снижением интенсивности болевого синдрома, утренней скованности и увеличением подвижности в пораженных суставах. Регресс кожных проявлений был реализован не сразу после ЭФХТ, а постепенно, с достижением максимума через месяц после лечения. Это обусловлено тем, что изменения на коже носят органический характер, то есть для регенерации поврежденного эпидермиса требуется определенное время, тогда как болевой суставной синдром носит скорее функциональный характер и купируется значительно быстрее.

## Заключение

В результате проведенного исследования нами установлено: иммунопатогенез псориаза, ассоциированного с псориазическим артритом, характеризуется кумуляцией аутоагрессивных цитолитических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (экспрессия CD8<sup>+</sup> составляет 41,1 ± 7,3%, при норме 25,5 ± 0,8%,  $p < 0,05$ ). Это обусловлено снижением экспрессии молекулы CD95, ассоциированной с апоптозом на CD8<sup>+</sup> Т-клетках, о чем свидетельствуют данные корреляционного анализа CD8/CD95 ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ).



По мере прогрессирования аутоиммунного воспаления возрастает роль естественных киллерных клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), что подтверждается увеличением их экспрессии (с  $13,9 \pm 2,7$  до  $28,3 \pm 5,4\%$ ,  $p < 0,05$ , при норме  $18,8 \pm 1,5\%$ ) и приобретением ими цитолитических свойств благодаря коэкспрессии активационной молекулы HLA-DR ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,05$ ) и интегрина молекулы адгезии CD11b ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,001$ ).

Включение ЭФХТ в комплексное лечение псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, приводит к выраженному терапевтическому эффекту в большинстве наблюдений, что подтверждается снижением индекса PASI в среднем с  $28,5 \pm 1,63$  до  $6,6 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$ ) и активности псориатического артрита по DAS с 3,7 до 1,7 балла ( $p < 0,05$ ).

Клиническая эффективность ЭФХТ при лечении псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, объясняется восстановлением уровня естественных киллерных лимфоцитов, уменьшением их активационного потенциала (уменьшением коэкспрессии молекулы HLA-DR ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ) и возможностью

трансэндотелиальной миграции к клеткам-мишеням (уменьшением коэкспрессии интегрина молекулы адгезии CD11b ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ )). Под влиянием ЭФХТ происходило восстановление процессов естественной гибели аутоагрессивных цитолитических клеток, на что указывало отсутствие обратной корреляционной зависимости CD8/CD95 ( $r = -0,1$ ,  $p > 0,05$ ) после курса терапии. Таким образом, ЭФХТ обладает выраженной способностью осуществлять восстановление иммунологического гомеостаза путем воздействия на акцессорные молекулы иммунокомпетентных клеток, регулируя и модулируя их функциональное состояние.

Проведение в последующем иммуногенетических исследований, направленных на изучение скорости, амплитуды и особенностей транскрипции матричной РНК, кодирующих иммуноглобулинподобные рецепторы, у больных и в процессе лечения позволит модифицировать и стандартизировать предлагаемый метод лечения аутоиммунных заболеваний вообще и псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, в частности. ☺

## Литература

1. Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, ред. Клиническая дерматовенерология. В 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1648 с.
2. Иванов ОЛ, ред. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина; 2007. 336 с.
3. Молочков ВА, Бадюкин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2007. 300 с.
4. Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P. Psoriasis: hope for the future. *Nurs Clin North Am.* 2007;42(3):467–84. vii. doi: 10.1016/j.cnur.2007.06.003.
5. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, Drosos AA. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982–2001. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2641–4.
6. Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M, Dahlqvist SR. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2577–82.
7. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1247–50.
8. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):406–12.
9. de Misa RF, Azaña JM, Harto A, Boixeda P, Moreno R, Ledo A. Psoriatic arthritis: one year of treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):1037–8.
10. Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J, Berlin G, Skogh T, Vahlquist A. Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1519–23.
11. Vonderheid EC, Kang CA, Kadin M, Bigler RD, Griffin TD, Rogers TJ. Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):703–12.
12. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):837–46.
13. Wilfert H, Hönigsmann H, Steiner G, Smolen J, Wolff K. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol.* 1990;122(2):225–32. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb08269.x.
14. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
15. Kavanaugh A, Cassell S. Outcome measures in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(3):195–200.

## References

1. Skripkin YuK, Butov YuS, editors. *Klinicheskaya dermatovenerologiya [Clinical Dermatology]*. In 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1648 p. (in Russian).
2. Ivanov OL, editor. *Kozhnye i venericheskie bolezni [Skin and venereal diseases]*. Moscow: Meditsina; 2007. 336 p. (in Russian).
3. Molochkov VA, Badokin VV, Al'banova VI, Volnukhin VA. *Psoriaz i psoriaticheskii artrit [Psoriasis and psoriatic arthritis]*. Moscow: Tovarichestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2007. 300 p. (in Russian).
4. Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P. *Psoriasis: hope for the future*. *Nurs Clin North Am.* 2007;42(3):467–84. vii. doi: 10.1016/j.cnur.2007.06.003.



- Am. 2007;42(3):467–84, vii. doi: 10.1016/j.cnur.2007.06.003.
5. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, Drosos AA. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982–2001. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2641–4.
  6. Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M, Dahlqvist SR. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2577–82.
  7. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1247–50.
  8. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):406–12.
  9. de Misa RF, Azaña JM, Harto A, Boixeda P, Moreno R, Ledo A. Psoriatic arthritis: one year of treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):1037–8.
  10. Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J, Berlin G, Skogh T, Vahlquist A. Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1519–23.
  11. Vonderheid EC, Kang CA, Kadin M, Bigler RD, Griffin TD, Rogers TJ. Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):703–12.
  12. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):837–46.
  13. Wilfert H, Hönigsmann H, Steiner G, Smolen J, Wolff K. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol.* 1990;122(2):225–32. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb08269.x.
  14. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
  15. Kavanaugh A, Cassell S. Outcome measures in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(3):195–200.

## Extracorporeal photochemotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis

Yakubovskaya E.S.<sup>1</sup> • Molochkov V.A.<sup>1</sup> • Kil'dyushevskiy A.V.<sup>1</sup> • Karzanov O.V.<sup>1</sup>

**Background:** Psoriasis is the most prevalent chronic dermatosis of an autoimmune origin that is characterized by increasing incidence of both severe clinical forms and complications, the most threatening of which is psoriatic arthritis. Its treatment includes aromatic retinoids, immunosuppressant therapies (immunosuppressant agents, glucocorticosteroids), PUVA-therapy and other methods. However, these are insufficiently effective in clinical practice and are frequently associated with serious adverse reactions and complications. **Aim:** To increase the efficacy of treatment for psoriasis associated with psoriatic arthritis by means of incorporation of a new immunobiological method, the extracorporeal photochemotherapy (EPCT) into the standard treatment protocol. **Materials and methods:** We conducted a prospective cohort study with an active control. Seventy patients with various forms of psoriasis associated with psoriatic arthritis were randomized with stratification into two groups. The patients of the main group (n=35) were treated with EPCT, whereas those from the control group (n=35) received the standard treatment. The EPCT method included isolation of mononuclear cells preliminarily sensitized with 8-methoxypsoralen with a cell separator Haemonetics MCS+. After the cell suspension was treated with UV A ( $\lambda=320\text{--}400\text{ nm}$ ), it was re-infused to the patient. The treatment course included 4 sessions performed every other day.

**Results:** The analysis of clinical efficacy of EPCT in the combination treatment of psoriasis associated with psoriatic arthritis demonstrated that in the majority of cases a significant therapeutic effect was achieved. The mean PASI index decreased from  $28.5 \pm 1.63$  to  $6.6 \pm 1.7$  ( $p < 0.05$ ), the activity of psoriatic arthritis (DAS score), from  $3.7 \pm 0.35$  to  $1.7 \pm 0.36$  ( $p < 0.05$ ). This significant treatment effect was associated with a decreased correlation between expression of activation molecules HLA-Dr by natural killer cells ( $r=0.6$ ,  $p < 0.05$ ) and of integrin adhesion molecule CD11b ( $r=0.7$ ,  $p < 0.001$ ). Restoration of apoptosis of autoaggressive cytotoxic cells (CD8) determined an improvement in homeostatic imbalance between activation and tolerance. **Conclusion:** Incorporation of EPCT into the standard protocol of treatment of patients with psoriasis associated with psoriatic arthritis is considered to be highly effective and pathophysiologically based treatment method that allows for cessation of the pathological process within a short time, with further regression of clinical symptoms. The treatment effect is explained by correction of immune regulatory mechanisms that provide restoration and maintenance of immune homeostasis.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, extracorporeal photochemotherapy, photopheresis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-18-27

**Yakubovskaya Elena S.** – MD, Doctor, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 46 54.  
 E-mail: dr.elenasergeevna\_29@mail.ru

**Molochkov Vladimir A.** – MD, PhD, Professor, Merited Scientist, Head of the Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Kil'dyushevskiy Aleksandr V.** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department<sup>1</sup>

**Karzanov Oleg V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

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



# Применение локального длинноволнового инфракрасного излучения в комплексной терапии ограниченной склеродермии

Секирин А.Б.<sup>1</sup> • Смирнова С.Н.<sup>1</sup> • Сухова Т.Е.<sup>1</sup> • Майбродская А.Е.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Ограниченная склеродермия часто приводит к необратимым косметическим изменениям, а в далеко зашедших случаях – к нарушению функции органа и инвалидности. Медикаментозная терапия недостаточно эффективна, она может вызывать побочные явления и осложнения. В связи с этим большое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения данного заболевания, способным оказывать положительное клиничко-патогенетическое влияние и потенцировать эффекты медикаментозной терапии. **Цель** – изучение влияния локального длинноволнового инфракрасного излучения на течение ограниченной склеродермии и оценка терапевтической эффективности данного метода в комплексе с традиционно проводимой медикаментозной терапией. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 55 пациентов с ограниченной склеродермией. Пациенты контрольной группы ( $n=20$ ) в течение 14–20 суток получали стандартную медикаментозную терапию: антибактериальные препараты, протеолитические ферменты, блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции для местного применения, а также аппликации кортикостероидных гормонов. Пациентам основной группы ( $n=35$ ) на

фоне стандартной медикаментозной терапии проводилось локальное длинноволновое инфракрасное облучение патологических очагов (длина волны 4–16 мкм, 1 раз в сутки 10 дней). Оценивали динамику интенсивности отека и гиперемии по периферии очага поражения, распространенность и выраженность патологического процесса с помощью модифицированной методики балльной системы mRODNAN Skin Score, а также состояние микроциркуляторного русла на аппарате «Спектротест». **Результаты.** У пациентов, получавших в дополнение к стандартной медикаментозной терапии ограниченной склеродермии локальное длинноволновое инфракрасное излучение, по сравнению с контрольной группой было отмечено более выраженное снижение индекса mRODNAN ( $6,3 \pm 0,5$  и  $2,2 \pm 0,1$  соответственно,  $p < 0,05$ ), значительное снижение показателей сатурации кислорода в патологических очагах ( $0,9 \pm 0,001$  и  $0,646 \pm 0,04$  у.е.,  $p < 0,05$ ) и повышение объема кровотока в микроциркуляторном русле ( $0,091 \pm 0,002$  и  $0,23 \pm 0,045$  у.е.,  $p < 0,05$ ), а также более быстрое наступление клинического эффекта – на  $14 \pm 2,3$  дня ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе клинический эффект наступал лишь на  $20 \pm 4,2$  дня ( $p < 0,05$ ), в очагах поражения была отмечена

тенденция к снижению сатурации кислорода крови с  $0,87 \pm 0,01$  до  $0,817 \pm 0,005$  у.е. и увеличению объема кровотока в микроциркуляторном русле с  $0,086 \pm 0,004$  до  $0,1 \pm 0,003$  у.е. Стандартная медикаментозная терапия не обеспечила полного разрешения элементов ограниченной склеродермии, что подтверждалось результатами оценки индекса mRODNAN (до лечения его среднее значение в этой группе составляло  $6,4 \pm 0,5$ , после лечения –  $5,3 \pm 0,2$ ,  $p \geq 0,05$ ). **Заключение.** Доказана клиническая эффективность применения локального длинноволнового инфракрасного излучения в комплексной терапии ограниченной склеродермии. Положительный эффект выразился в нормализации показателей микроциркуляции, увеличении показателей кровотока, снижении показателей сатурации кислорода в очагах поражения (развитие активной репарации), а также повышении клинической эффективности и ее более быстром наступлении.

**Ключевые слова:** ограниченная склеродермия, инфракрасное излучение, физиотерапия, эффективность

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-28-32



**С**клеродермия – хроническое прогрессирующее заболевание из группы коллагенозов, характеризующееся ограниченным или диффузным поражением кожи в виде ее уплотнения с последующим развитием атрофии. Выделяют системную (с поражением внутренних органов) и ограниченную кожей склеродермию. Этиология и патогенез склеродермии не установлены. В последнее время ее рассматривают как аутоиммунное заболевание соединительной ткани. Однако теории инфекционного, нейроэндокринного и сосудистого генеза этого процесса также не утратили своего значения [1]. Заболеваемость составляет в среднем 8–12 случаев на 1 млн населения. Преимущественно болеют женщины трудоспособного возраста (30–40 лет) в соотношении 3–4 на 1 заболевшего мужчину [2]. Прогрессирование ограниченной формы склеродермии в системную встречается крайне редко – 0,9–5,7% пациентов [3]. При стандартной медикаментозной терапии прогноз для жизни благоприятный, для полного излечения – сомнительный. Применение системных кортикостероидов и иммуносупрессантов, обусловленное аутоиммунной теорией возникновения заболевания, сопровождается большим количеством нежелательных последствий [4]. Без эффективного лечения ограниченная склеродермия нередко приводит к необратимым косметическим изменениям (рис. 1), а в далеко зашедших случаях – к нарушению функции органа и даже к инвалидности.

Благоприятное влияние на течение данного заболевания оказывают широко известные и хорошо изученные физиотерапевтические методы, например, такие как электрофорез ферментных препаратов, ультразвуковая терапия и ультрафонофорез кортикостероидов, микроволновая терапия, грязевые, озокеритовые и парафиновые аппликации, вибро- и гидромассаж [5]. К более современным методам относятся лазерная терапия, ПУВА-терапия, длинноволновое ультрафиолетовое излучение УФА-1 диапазона, длинноволновое инфракрасное излучение. Опыт применения длинноволнового инфракрасного излучения при ограниченной склеродермии недостаточно изучен. Результатов его применения на течение данного заболевания в доступной литературе мы не нашли.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение влияния локального длинноволнового инфракрасного излучения от аппарата CERAGEM V3 на течение ограниченной склеродермии и оценка терапевтической эффективности данного метода в комплексе с традиционной медикаментозной терапией.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 55 больных ограниченной склеродермией. Из них мужчин было 13 (23,6%), женщин – 42 (76,4%), возраст пациентов – от 19 до 73 лет (средний возраст 32,4 года). У большинства – 33 (60%) – обследованных давность заболевания составляла 1–2 года. Бляшечная разновидность (с 3–24 очагами поражения) была у 47 (85,5%) пациентов, линейная (с полосовидным очагом) у 5 (9%), склероатрофический лишай кожи у 3 (5,5%). Для сравнительной оценки лечения пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести заболевания (таблица).

Пациенты контрольной группы (20 человек) получали стандартную медикаментозную терапию: антибактериальные препараты (пенициллин внутримышечно по 500 тыс. ЕД 4 раза в сутки 10 дней), протеолитические ферменты (Лонгидаза), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), антиоксиданты (Аевит), ангиопротектор и корректор микроциркуляции для местного применения (троксерутин), а также аппликации



**Рис. 1.** Распространенная бляшечная склеродермия, генерализованный процесс

**Секирин Алексей Борисович** – канд. мед. наук, руководитель отделения физиотерапии и реабилитации<sup>1</sup>

**Смирнова Светлана Николаевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской реабилитации и физиотерапии факультета усовершенствования врачей, заведующая отделением физиотерапии и реабилитации<sup>1</sup>

**Сухова Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Майбродская Александра Евгеньевна** – мл. науч. сотр., отделение физиотерапии и реабилитации<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 59 60. E-mail: sunnyland@rambler.ru

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



Характеристика включенных в исследование больных ограниченной склеродермией

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Пол		
мужчины	7	6
женщины	28	14
Возраст, годы	от 19 до 73	от 23 до 69
Длительность заболевания		
менее 1 года	3	2
от 1 до 2 лет	17	16
более 2 лет	10	7
Форма заболевания		
бляшечная	30	17
линейная	3	2
склероатрофический лишай	2	1

кортикостероидных гормонов (гидрокортизон и мометазон в форме мази).

Основная группа включала 35 пациентов, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии проводилось локальное длинноволновое инфракрасное облучение (длина волны 4–16 мкм) очагов склеродермии. Облучение осуществляли внешними прожекторами от аппарата CERAGEM V3 (фирма CERAGEM Co., Ltd, Южная Корея). Процедуры проводились 1 раз в сутки 10 дней.

Распространенность и выраженность патологического процесса оценивали с помощью модифицированной методики балльной системы mRODNAN Skin Score. Изучали динамику интенсивности отека и гиперемии по периферии очага поражения, а также состояние микроциркуляторного русла на аппарате «Спектротест».

Подготовка и обработка статистических данных проводились с использованием текстового редактора Microsoft Office Word 2007 на основе оперативной системы Windows 7. Адекватность полученной статистической модели проверялась по F-критерию и t-критерию Стьюдента, при этом  $p < 0,05$  – достоверность изменений между показателями,  $n$  – количество наблюдений.

Как было установлено, значение индекса mRODNAN при оценке распространенности и выраженности патологических изменений кожи в группах обследованных пациентов с ограниченной склеродермией варьировало от 2 до 17 (в среднем  $6,1 \pm 0,6$ ) баллов.

## Результаты и обсуждение

При поступлении в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии у 44 (80%) пациентов очаги склеродермии были бессимптомными, а у 11 (20%) сопровождалась незначительным

зудом и ощущением стянутости кожи в очагах поражения. Через 14–20 суток после лечения эти жалобы отсутствовали. До проведения терапии у 35 пациентов наблюдались единичные очаги (1–3), у 10 пациентов – 4–5 очагов и еще у 10 – более 5 очагов поражения. Все очаги были в прогрессирующей стадии и характеризовались лилово-сиреневым венчиком по периферии (рис. 2А).

Стандартная медикаментозная терапия не обеспечила полного разрешения элементов ограниченной склеродермии, что подтверждалось результатами оценки индекса mRODNAN. До лечения его среднее значение в этой группе составляло  $6,4 \pm 0,5$ , после лечения –  $5,3 \pm 0,2$  ( $p \geq 0,05$ ). Таким образом, при медикаментозном лечении уплотнение и склероз кожи в очагах поражения снижались незначительно. С помощью метода лазерной спектрофотометрии в очагах поражения была отмечена тенденция к снижению сатурации кислорода крови с  $0,87 \pm 0,01$  до  $0,817 \pm 0,005$  у.е. и увеличению объема кровотока в микроциркуляторном русле с  $0,086 \pm 0,004$  до  $0,1 \pm 0,003$  у.е. Эти данные свидетельствовали о сохранении в очагах поражения нарушения функции газообмена и трофики, хотя показатели микроциркуляции у пациентов контрольной группы имели тенденцию к нормализации (улучшение было недостоверным даже на 20-й день).

В основной группе (35 пациентов) после проведения комплексной терапии с применением локального длинноволнового инфракрасного излучения от аппарата CERAGEM V3 выраженность признаков воспаления значительно уменьшилась (рис. 2Б).

Среднее значение индекса mRODNAN снизилось существенно: до лечения этот



**Рис. 2.** Бляшечная склеродермия, ограниченное поражение.

**А** – состояние до лечения: бляшка с атрофией в центральной части и периферическим венчиком гиперемии; **Б** – состояние после проведения комплексной терапии с применением локального длинноволнового инфракрасного излучения: признаки активности процесса, воспаления разрешились

показатель составлял  $6,3 \pm 0,5$ , после лечения –  $2,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ), что говорило о значительном влиянии длинноволнового инфракрасного излучения на стабилизацию патологического процесса при ограниченной склеродермии. В этой группе больных побочных эффектов и нежелательных явлений отмечено не было.

При исследовании показателей лазерной спектрофотометрии в очагах патологического процесса до лечения отмечалась высокая по отношению к норме сатурация кислорода ( $0,9 \pm 0,001$  у.е.) на фоне снижения показателей объема циркулирующей крови ( $0,091 \pm 0,002$  у.е.), что также характерно для асептического воспаления. Через 14 дней после комплексного лечения с применением локального длинноволнового инфракрасного излучения показатели кровотока в очаге увеличились до  $0,23 \pm 0,045$  у.е. ( $p < 0,05$ ), а показатели сатурации снизились до  $0,646 \pm 0,04$  у.е. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о повышении активности кислородзависимых процессов и может указывать на развитие активной репарации в очагах поражения.

Использование в комплексной терапии ограниченной склеродермии локального длинноволнового инфракрасного излучения обеспечивало более быстрое наступление клинического эффекта – на

$14 \pm 2,3$  дня ( $p < 0,05$ ), по сравнению со стандартной медикаментозной терапией – на  $20 \pm 4,2$  дня ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

Локальное длинноволновое инфракрасное излучение приводит к нормализации показателей микроциркуляции, увеличению показателя кровотока, снижению показателя сатурации кислорода в очагах поражения, а также к повышению клинической эффективности (статистически значимое снижение индекса mRODNAN: с  $6,3 \pm 0,5$  до  $2,2 \pm 0,1$ ,  $p < 0,05$ ) и ее более быстрому наступлению. Таким образом, нами доказана клиническая эффективность применения данного физиотерапевтического метода в комплексной терапии ограниченной склеродермии.

Аппарат CERAGEM V3 подходит для использования локального длинноволнового инфракрасного излучения в комплексной терапии ограниченной склеродермии как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Анализ эффективности и безопасности данного метода позволяет рекомендовать его в качестве эффективного, безопасного и современного физиотерапевтического метода лечения больных ограниченной склеродермией. ☺

### Литература

1. Дворников АС, Круглова ЛС, Скрипкин ЮК, Богуш ПГ. Опыт применения Лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. Вестник дерматологии и венерологии. 2007;(5):57–9.
2. Dharamsi JW, Victor S, Aguwa N, Ahn C, Arnett F, Mayes MD, Jacobe H. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study – the clinical significance of autoantibodies in morphea. JAMA Dermatol. 2013;149(10):1159–65. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.4207.
3. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol. 2006;24(5):374–92. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.004.
4. Toledano C, Rabhi S, Kettaneh A, Fabre B, Fardet L, Tiev KP, Cabane J. Localized scleroderma: a series of 52 patients. Eur J Intern Med. 2009;20(3):33–6. doi: 10.1016/j.ejim.2008.07.011.
5. Иванов ОЛ, ред. Кожные и венерические болезни. Справочник. М.: Медицина; 2007. 336 с.



## References

1. Dvornikov AS, Kruglova LS, Skripkin YuK, Bogush PG. Opyt primeneniya Longidazy metodom fotoforeza u patsientov s ogranichenoy sklerodermiei [Longidase administration by photophoresis to patients with circumscribed sclerodermia]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2007;(5):57–9 (in Russian).
2. Dharamsi JW, Victor S, Aguwa N, Ahn C, Arnett F, Mayes MD, Jacobe H. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study – the clinical significance of autoantibodies in morphea. *JAMA Dermatol*. 2013;149(10):1159–65. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.4207.
3. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):374–92. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.004.
4. Toledano C, Rabhi S, Kettaneh A, Fabre B, Fardet L, Tiev KP, Cabane J. Localized scleroderma: a series of 52 patients. *Eur J Intern Med*. 2009;20(3):33–6. doi: 10.1016/j.ejim.2008.07.011.
5. Ivanov OL, editor. *Kozhnye i venericheskie bolezni. Spravochnik [Skin and venereal diseases. Synopsis]*. Moscow: Meditsina; 2007. 336 p. (in Russian).

# The use of local long-wave infrared irradiation in the combination treatment of localized scleroderma

Sekirin A.B.<sup>1</sup> • Smirnova S.N.<sup>1</sup> • Sukhova T.E.<sup>1</sup> • Maybrodskaya A.E.<sup>1</sup>

**Background:** Localized scleroderma often results in irreversible cosmetic abnormalities and if advanced, to organ dysfunction and disability. Pharmacological treatment is not effective enough and can cause adverse events and complications. Due to this fact, much attention is paid to non-medical approaches to this disorder that would be able to exert positive clinical and pathophysiological effects and potentiate the effects of medical treatment. **Aim:** To evaluate the effects of local long-wave infrared irradiation on the course of localized scleroderma and to assess therapeutic efficacy of this method combined with conventional pharmacological treatment. **Materials and methods:** Fifty five (55) patients with localized scleroderma were included into the study. The patients from the control group (n=20) were administered conventional medical treatment for 14 to 20 days, including antibacterials, proteolytic enzymes, calcium antagonists, antioxidants, topical vasculoprotectors+ microcirculation correctors, as well as applications of corticosteroids. The patients from the main group (n=35), in addition to conventional medical treatment, were administered local long-wave infrared irradiation of the lesions (wavelength 4 to 16 mcm, once daily for 10 days). We assessed changes in edema and hyperemia on the borders of the lesion, the degree and extent of the process with a modified scoring system mRODNAN Skin Score, as well as microcirculatory vasculature by means of Spectrotest. **Results:** Compared to the control group, the patients with localized scleroderma who, in addition to conventional medical

treatment, were administered local long-wave infrared irradiation, showed a bigger reduction of mRODNAN index ( $2.2 \pm 0.1$  and  $6.3 \pm 0.5$ , respectively,  $p < 0.05$ ), of oxygen saturation within the lesions ( $0.646 \pm 0.04$  and  $0.9 \pm 0.001$  units,  $p < 0.05$ ) and an increase of blood flow volume in the microcirculation ( $0.23 \pm 0.045$  and  $0.091 \pm 0.002$  units,  $p < 0.05$ ). They also demonstrated a quicker clinical improvement that was obvious at day  $14 \pm 2.3$  ( $p < 0.05$ ). In the control group, the clinical improvement was seen only at day  $20 \pm 4.2$  ( $p < 0.05$ ), with only a tendency towards a decrease in oxygen saturation within the lesions (from  $0.87 \pm 0.01$  to  $0.817 \pm 0.005$ ) and an increase of blood flow volume in the microcirculation (from  $0.086 \pm 0.004$  to  $0.1 \pm 0.003$  units). The conventional medical treatment did not result in full resolution of the local scleroderma elements, this was confirmed by the results of assessment with mRODNAN index (mean value before treatment in this group was  $6.4 \pm 0.5$ , after treatment,  $5.3 \pm 0.2$ ,  $p \geq 0.05$ ). **Conclusion:** The study proved the clinical efficacy of local long-wave infrared irradiation in the combination treatment of localized scleroderma. This effect was seen in the normalization of microcirculation parameters, increase of blood flow, decrease of oxygen saturation within the lesions reflecting active reparation, as well as in better clinical efficacy and more quick effect.

**Key words:** localized scleroderma, infrared irradiation, physical therapy, efficacy

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-28-32

**Sekirin Aleksey B.** – MD, PhD, Head of the Physical Therapy and Rehabilitation Department<sup>1</sup>

**Smirnova Svetlana N.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Medical Rehabilitation and Physical Therapy, Postgraduate Training Faculty; Deputy Head of the Physical Therapy and Rehabilitation Department<sup>1</sup>

**Sukhova Tat'yana E.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenerology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Maybrodskaya Aleksandra E.** – MD, Junior Research Fellow, Physical Therapy and Rehabilitation Department<sup>1</sup>

✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 59 60. E-mail: sunmyland@rambler.ru

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



# Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в диагностике буллезного пемфигоида Лёвера

Олисова О.Ю.<sup>1</sup> • Теплюк Н.П.<sup>1</sup> • Ткаченко С.Б.<sup>1</sup> • Варшавский В.А.<sup>1</sup> • Зайденев В.А.<sup>2</sup> • Алленова А.С.<sup>1</sup>

Диагностика аутоиммунных буллезных дерматозов, в том числе буллезного пемфигоида Лёвера, характеризующегося большим разнообразием клинических проявлений, а во многих случаях – тяжелым течением и высокой смертностью, остается одной из наиболее сложных проблем в дерматологии. Высокая частота диагностических ошибок обусловлена не только вариабельностью форм буллезного пемфигоида Лёвера, но и недостаточной точностью существующих методов

диагностики, а также сложностью их выполнения. Несомненным преимуществом обладают неинвазивные методы, так как они позволяют быстро получить результаты исследования, а значит, ускорить начало терапии и избежать повреждения кожи, что крайне важно для больных аутоиммунным буллезным дерматозом. Наиболее точным из неинвазивных методов признана конфокальная лазерная сканирующая микроскопия. В статье описаны основные особенности данного метода,

а также возможности его применения для диагностики буллезного пемфигоида Лёвера на примере двух клинических наблюдений.

**Ключевые слова:** аутоиммунные буллезные дерматозы, диагностика, буллезный пемфигоид Лёвера, иммуногистохимическое исследование, прямая реакция иммунофлюоресценции, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-33-38

**Б**уллезный пемфигоид Лёвера – один из наиболее частых приобретенных аутоиммунных буллезных дерматозов, характеризующийся выработкой аутоантител к структурам десмосом. При буллезном пемфигоиде Лёвера выявляются циркулирующие аутоантитела, представляющие собой иммуноглобулины класса G (IgG) к BPAG1 (BP230, гликопротеин полудесмосом с молекулярной массой 230 кДа) и BPAG2 (BP180, трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 180 кДа) [1, 2, 3].

Заболевание обычно начинается в возрасте 65–80 лет, встречается с одинаковой частотой среди мужчин и женщин [1]. В европейских странах заболеваемость колеблется от 0,7 до 1,4 случая на 100 тыс. населения в год. В старших возрастных группах этот показатель может достигать 30–40 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Течение буллезного пемфигоида Лёвера может быть как легким, так и тяжелым, с различной периодичностью обострений процесса [3]. Высока вероятность развития осложнений. Смертность, по разным данным, составляет от 6 до 40% от всех заболевших (варьирует в зависимости от многих факторов, в том числе от возраста и сопутствующих заболеваний) [1].

**Олисова Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета<sup>1</sup>

**Теплюк Наталия Павловна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Клиническая картина буллезного пемфигоида Лёвера многообразна [1, 3]. У взрослых выделяют несколько клинических форм: генерализованную, везикулярную, вегетирующую, эритродермическую, уртикарную, узловую. Кроме того, часто встречаются атипичные, а также переходные формы [4]. Буллезный пемфигоид Лёвера может сочетаться с различными заболеваниями, чаще всего с сахарным диабетом, ревматоидным артритом, язвенным колитом [1, 2]. Данные о связи со злокачественными процессами противоречивы [2], однако в литературе представлено значительное количество описаний случаев сочетания данных процессов [5]. Возникновение этого дерматоза может быть вызвано воздействием ультрафиолетового излучения, лекарственными средствами (например, фуросемидом, спиринолактоном, сульфасалазином, пенициллинами), вакцинацией, ожогами и другими причинами [1, 2].

Диагностика буллезного пемфигоида Лёвера базируется на оценке клинической картины, данных цитологического, гистологического и иммуногистохимического (прямая реакция иммунофлюоресценции) методов. Используется также иммуноферментный анализ для выявления циркулирующих аутоантител [6, 7]. Чувствительность



прямой реакции иммунофлюоресценции при буллезном пемфигоиде Левера составляет 82% [8]. Гипердиагностика при исследовании методом иммуноферментного анализа достигает 20%, а клинический диагноз этим методом подтверждается в 80% случаев [4]. Однако на практике нередко возникают сложности, связанные как с распознаванием природы дерматоза (с выявлением собственно аутоиммунного буллезного дерматоза), так и с определением конкретной нозологии (с дифференциальной диагностикой различных видов аутоиммунных буллезных дерматозов) [9]. Причиной диагностических ошибок может быть не только неоднозначная клиническая картина, но и невыполнение общепринятых стандартов диагностики, неправильная техника проведения исследований, ограничения самих методов (недостаточная чувствительность и специфичность конкретного метода при определенных формах и/или стадиях заболевания, субъективность оценки их результатов).

Важно помнить, что при аутоиммунных буллезных дерматозах определяющую роль играет своевременная постановка верного диагноза, поскольку подходы к лечению сильно варьируют в зависимости от формы дерматоза, а раннее начало терапии позволяет уменьшить риск развития тяжелых осложнений и летального исхода [6].

В этой связи большое значение приобретают совершенствование существующих диагностических методов и разработка новых. Одним из перспективных подходов к диагностике аутоиммунных буллезных дерматозов представляется развитие неинвазивных аппаратных методов, которые имеют ряд преимуществ, актуальных именно при этой группе заболеваний кожи [10]. Так, во время неинвазивной диагностики не происходит повреждения кожных покровов, что позволяет избежать прогрессирования процесса, которое часто наблюдается у больных буллезным пемфигоидом Левера и другими аутоиммунными буллезными дерматозами вследствие травматизации кожи [1]. Кроме того, безболезненность этих методов способствует повышению комплаентности; такие исследования можно проводить многократно, причем на одних и тех же участках кожи. В отличие от гистологического и иммуногистохимического исследований результаты неинвазивных методов оцениваются в режиме реального времени, практически мгновенно, благодаря чему в сложных случаях возможно безотлагательно принять решение о начале терапии [11].

Сегодня наиболее точным оптическим неинвазивным методом признана конфокальная лазерная

**Ткаченко Сергей Борисович** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов, Научно-исследовательский центр<sup>1</sup>

**Варшавский Владимир Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова<sup>1</sup>

**Зайденов Владимир Анатольевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., лаборатория иммуногистохимии отдела клинической патологии<sup>2</sup>

**Алленова Анастасия Сергеевна** – аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета, научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов, Научно-исследовательский центр<sup>1</sup>  
✉ 119992, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 4/1, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (903) 681 81 21.  
E-mail: erika-mma@yandex.ru

сканирующая микроскопия [12]. Для диагностики буллезного пемфигоида Левера и других аутоиммунных буллезных дерматозов она может успешно использоваться *in vivo*. Получаемые в ходе исследования изображения представляют собой полукруглые горизонтальные оптические «срезы» кожи. У пациентов с буллезным пемфигоидом Левера при конфокальной лазерной сканирующей микроскопии можно увидеть как основные, так и дополнительные дифференциально-диагностические признаки. В частности, можно определить такие ключевые особенности, как уровень расположения пузырей (интра- или субэпидермальный), отсутствие в полости акантолитических клеток. К дополнительным признакам относят наличие инфильтрации, а также расширение сосудов в верхней части дермы [11, 12]. С поправкой на технику выполнения исследований и вид получаемых результатов данные конфокальной лазерной сканирующей микроскопии можно сравнить с классическими признаками, выявляемыми при проведении стандартного гистологического исследования [13]. В ряде случаев определение указанных признаков в совокупности с оценкой клинической картины может оказаться достаточным для постановки предварительного диагноза или для существенного ограничения круга заболеваний, среди которых проводится дифференциально-диагностический поиск.

Приводим собственные клинические наблюдения, которые позволяют оценить возможности и значение практического применения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии при диагностике буллезного пемфигоида Левера.

#### Клиническое наблюдение 1

Пациентка Л., 74 года, считает себя больной с начала апреля 2014 г., когда через 2 дня после удаления лазером папиллом в области шеи отметила появление зудящих красных пятнистых высыпаний. Появление данных элементов пациентка связывает с послеоперационной обработкой кожи раствором перманганата калия. После прекращения применения раствора высыпания продолжали распространяться, в их области сохранялся кожный зуд. Пациентка обратилась к дерматологу по месту жительства, состояние было расценено как аллергический контактный дерматит. Проводилось местное лечение комбинированным препаратом бетаметазона и гентамицина – без эффекта. 09.04.2014 пациентка обратилась к терапевту с жалобами на слабость, головную боль, простудные симптомы. По рекомендации терапевта был начат курс лечения комбинированным препаратом амоксициллина и клавулановой кислоты, на фоне его приема кожный процесс ухудшился, высыпания продолжали распространяться. Пациентка

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; 123182, г. Москва, ул. Шукшинская, 1, Российская Федерация



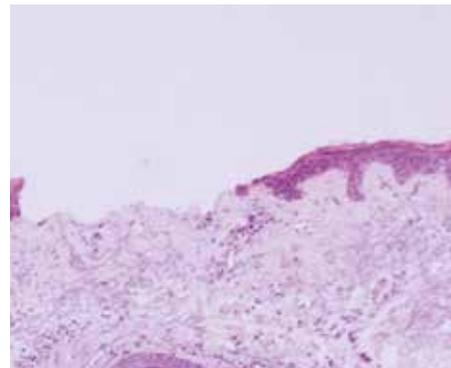
**Рис. 1.** Высыпания на предплечье в виде крупных пузырей



**Рис. 2.** Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: виден формирующийся субэпидермальный пузырь, скопления клеток в полости пузыря отсутствуют



**Рис. 3.** Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: расширение сосудов сосочков дермы, умеренный периваскулярный инфильтрат

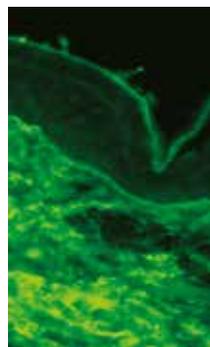


**Рис. 4.** Гистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$ . Участок отслойки эпидермиса, несколько участков формирования субэпидермальных микропузырей; в верхней части дермы – воспалительная инфильтрация

повторно обратилась к дерматологу, была выполнена одна инъекция бетаметазона 1 мл (28.04.2014), также было назначено местное лечение: гидрокортизон в форме мази, суспензия с оксидом цинка. Однако зуд сохранялся и продолжали появляться свежие высыпания. С 20.05.2014 пациентка отметила появление пузырей на коже шеи справа, с последующим распространением высыпаний на кожу груди и рук. Было назначено лечение: дексаметазон 8 мг внутримышечно (22.05.2014). Рекомендована госпитализация в стационар. С 22.05.2014 по 27.05.2014 пациентка находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении с диагнозом «пузырчатка неутонченная?». Проведена терапия дексаметазоном 8 мг внутривенно капельно на 100 мл физраствора, антигистаминные препараты – без эффекта. Пациентка была консультирована дерматологом, поставлен диагноз «дерматит Дюринга? пузырьчатка?». Рекомендовано лечение в дерматологическом стационаре. Пациентка была переведена в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

При поступлении: жалобы на высыпания на коже туловища и верхних конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом.

По данным осмотра: поражение кожи острого воспалительного характера; высыпания представлены различными морфологическими элементами, преимущественно немногочисленными эрозиями на месте вскрывшихся пузырей, некоторые из них покрыты серозными корочками. Присутствуют единичные пузыри (рис. 1) с напряженной и ненапряженной покрывкой, округлых очертаний, диаметром от 0,2 до 0,5 см, которые содержат серозный экссудат, располагаются как на эритематозном фоне, так и на непораженной коже.



**Рис. 5.** Иммуногистохимическое исследование (прямая реакция иммунофлюоресценции): в верхних отделах дермы – значительное количество IgG в виде диффузных отложений, в зоне базальной мембраны – участки тонкой линейной фиксации IgG

Симптом Никольского отрицательный. Отмечаются также единичные узелковые высыпания и очаги гиперпигментации (на участках, где раньше были эрозии). Слизистые чистые. Волосы и ногти не поражены.

При поступлении для уточнения диагноза пациентке была выполнена конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: определена локализация пузырей, исследовано их содержимое, проведена оценка степени инфильтрации дермы и состояния сосудов; полученные данные позволили предположить предварительный диагноз – буллезный пемфигоид Лёвера (рис. 2, 3). Пациентке были проведены стандартные исследования: цитологическое (в мазках-отпечатках со дна эрозий акантолитические клетки не обнаружены), гистологическое (рис. 4) (субэпидермальные полости, инфильтрация) и иммуногистохимическое (рис. 5) (типичное отложение IgG, IgA – незначительное количество в дерме). Согласно результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, предварительный диагноз «буллезный пемфигоид Лёвера» был подтвержден. Пациентке была назначена глюкокортикостероидная терапия: преднизолон перорально 60 мг/сут (12 таб/сут) с дальнейшим снижением дозы до 50 мг/сут, а также корректирующая терапия (в соответствии с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, хронический гастрит, варикозное расширение вен нижних конечностей; после консультации профильных специалистов).

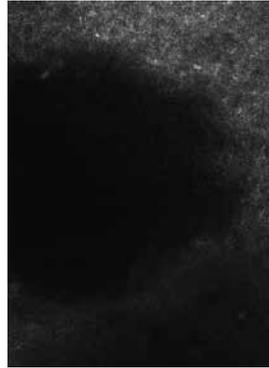
Пациентка была выписана с рекомендацией приема преднизолона в дозе 50 мг/сут (10 таб/сут). Эффект от лечения положительный: практически полная эпителизация эрозий, пузыри отсутствуют, новых высыпаний нет, зуд купирован. Рекомендована консультация для решения вопроса о последующем снижении дозы преднизолона.



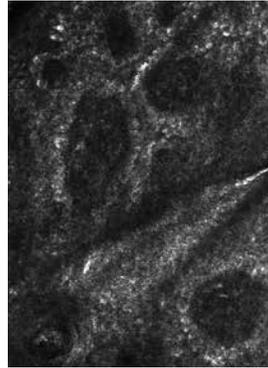
**Рис. 6.** Поражение кожи предплечья. Видны небольшие буллезные элементы



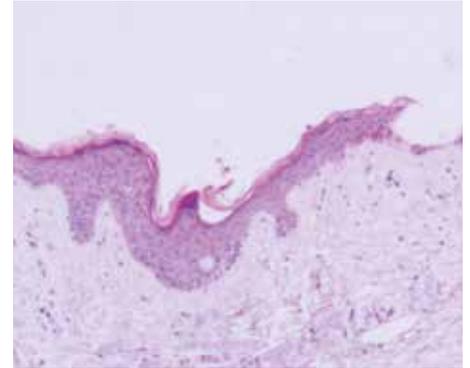
**Рис. 7.** Корки и эрозии на бедре



**Рис. 8.** Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: субэпидермальный пузырь, скопления клеток не визуализируются



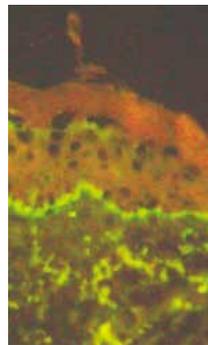
**Рис. 9.** Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: выраженная инфильтрация дермы, сосуды дермы расширены



**Рис. 10.** Гистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$ . Виден участок отслойки эпидермиса, умеренная инфильтрация верхней части дермы

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка Д., 76 лет, считает себя больной с 2000 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже конечностей, ягодиц, груди, ушных раковин, сопровождающихся зудом и болезненностью (в виде «красных пятен» и «бугорков» – со слов пациентки). Обратилась к дерматологу по месту жительства. Диагноз и проведенную терапию не помнит, медицинская документация не сохранилась. Эффект от лечения был незначительный, в дальнейшем при обострениях пациентка самостоятельно применяла топические глюкокортикостероиды с хорошим положительным эффектом в виде практически полного регресса высыпаний. Обострения процесса наблюдались с частотой 1–2 раза в год. Появление единичных пузырей впервые заметила в 2010 г. на коже груди и ягодиц, беспокоил выраженный зуд. Обратилась к дерматологу, был поставлен диагноз «генерализованный зуд», рекомендовано: антигистаминные препараты, комбинированный препарат бензокаина, прокаина и рацементола в виде мази, гомеопатическое средство Ирикар. Эффект от лечения – умеренный, в виде уменьшения интенсивности зуда в области элементов, частичного регресса высыпаний. В течение следующих 3 лет новые элементы периодически продолжали появляться, обострения были примерно 2 раза в год, пациентка лечилась самостоятельно местными глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. В августе 2014 г. появились новые распространенные высыпания на коже предплечий и голеней, сопровождающиеся интенсивным зудом, в связи с чем пациентка обратилась в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Была рекомендована госпитализация в стационар для уточнения диагноза и проведения лечения.



**Рис. 11.** Иммуногистохимическое исследование (прямая реакция иммунофлюоресценции): линейная фиксация IgG в зоне базальной мембраны

При поступлении: высыпания расположены преимущественно на коже передней поверхности голеней, в области ягодиц, на предплечьях (рис. 6, 7); представлены единичными пузырными элементами диаметром от 0,3 до 1 см, с дряблой и плотной покрывкой и серозным содержимым, расположены на неизменной коже и на эритематозном фоне; также наблюдаются папулы розово-красного цвета размером до 0,5 см, покрытые серозно-геморрагическими корочками. Симптом Никольского отрицательный. На коже головы – единичные эрозии в стадии эпителизации. На слизистой полости рта на деснах 2 эрозии диаметром до 0,4 см. Волосы и ногти не поражены.

Пациентке была выполнена конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: расположение пузырей – субэпидермальное, клеточные элементы в полости пузырей не обнаружены, наблюдаются выраженная периваскулярная инфильтрация и отечность дермы; предположительный диагноз – буллезный пемфигоид Лёвера (рис. 8, 9). При цитологическом исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий акантолитические клетки не обнаружены. Гистологическое исследование: виден участок отслойки эпидермиса, умеренная инфильтрация верхней части дермы (рис. 10). Иммуногистохимическое исследование (прямая реакция иммунофлюоресценции): видна линейная фиксация иммуноглобулина в зоне базальной мембраны (рис. 11). Согласно полученным результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, предварительный диагноз «буллезный пемфигоид Лёвера» был подтвержден. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск высокий, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахисистолическая форма; сахарный диабет 2-го типа,



диабетическая нейропатия нижних конечностей; ожирение 2-й степени, жировая дистрофия печени.

В связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также с учетом того, что кожный процесс не носит распространенный характер, было принято решение о назначении местной терапии комбинированным препаратом бетаметазона, гентамицина и клотримазола в виде мази, клотримазолом, раствором бриллиантовой зелени, ксероформной мазью с анестезином. Проводилась соответствующая терапия сопутствующих заболеваний, пациентка консультирована эндокринологом и терапевтом. Эффект от назначенной местной терапии был положительным, но недостаточным, наблюдались новые высыпания. Рекомендовано назначение дапсона 150 мг/сут в течение 6 дней, однако по результатам общего анализа крови была выявлена анемия (умеренная). Назначение дапсона было отменено; выполнена одна внутримышечная инъекция бетаметазона 2 мл под контролем артериального давления и уровня глюкозы. Пациентка перенесла лечение хорошо, была выписана с полным регрессом высыпаний, новых элементов нет, слизистые чистые, зуд купирован.

## Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о перспективности применения метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для диагностики буллезного пемфигоида Лёвера. В зарубежной литературе имеются данные об

использовании указанного метода при различных дерматозах, однако его возможности при диагностике буллезного пемфигоида Лёвера изучены недостаточно [14, 15]. В отечественной литературе публикаций, отражающих аналогичные исследования, нет. Представленные нами клинические примеры демонстрируют практические возможности включения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в диагностический алгоритм в различных клинических ситуациях.

## Заключение

В представленных клинических наблюдениях применение метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии вместе с оценкой клинической картины позволили выявить ключевые диагностические признаки и предположить верный диагноз (буллезный пемфигоид Лёвера), который в дальнейшем был подтвержден методами «золотого стандарта» – гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Данные примеры показывают возможность и целесообразность включения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в процедуру диагностики буллезного пемфигоида Лёвера, а также других аутоиммунных буллезных дерматозов. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия может быть использована в качестве метода дополнительной, а также предварительной диагностики при этих заболеваниях кожи. ☺

## Литература

1. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилкред Б, Паллер ЭС, Леффель ДД. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 томах. Т. 1. М.: Издательство Панфилова/БИНОМ; 2012.
2. Самцов АВ, Белоусова ИЭ. Буллезные дерматозы. СПб.: КОСТА; 2012. 144 с.
3. Теплюк НП. Буллезный пемфигоид Лёвера (лекция-обзор). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007;(1):43–9.
4. Лукьянов АМ, Колос ЮВ, Малютин ВА, Левченко МВ, Титов ЛП. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов. Здравоохранение. 2011;(8):29–38.
5. Теплюк НП, Алтаева АА, Белоусова ТА, Грабовская ОВ, Каюмова ЛН. Буллезный пемфигоид Лёвера как паранеопластический процесс. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;(4):5–10.
6. Махнева НВ. Современный взгляд на диагностику и лечение аутоиммунных буллезных дерматозов. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011;(9):15–7.
7. Inchara YK, Rajalakshmi T. Direct immunofluorescence in cutaneous vesiculobullous lesions. Indian J Pathol Microbiol. 2007;50(4): 730–2.
8. Chan LS, Elston Dirk M. Emedicine dermatology: bullous pemphigoid [Электронный ресурс]. Доступно на: <http://emedicine.medscape.com/article/1062391-overview>.
9. Magnolo N, Schwarz T, Ständer S. [Cutaneous drug reactions imitating dermatoses]. Hautarzt. 2014;65(5):424–9 (in German). doi: 10.1007/s00105-013-2697-8.
10. Резайкин АВ, Кубанова АА, Резайкина АВ. Неинвазивные методы исследования кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2009;(6):28–32.
11. Ткаченко СБ, Теплюк НП, Алленова АС, Куприянова АГ, Лепехова АА, Пятилова ПМ. Современные методы дифференциальной диагностики истинной акантолитической пузырчатки и буллезного пемфигоида. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;(3):17–23.
12. Levi A, Ophir I, Lemster N, Maly A, Ruzicka T, Ingber A, Enk CD. Noninvasive visualization of intraepidermal and subepidermal blisters in vesiculobullous skin disorders by in vivo reflectance confocal microscopy. Lasers Med Sci. 2012;27(1):261–6. doi: 10.1007/s10103-011-0943-9.
13. Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Histopathologie der Haut. Berlin: Springer; 2003. 956 s. [Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Histopathology of the skin. Berlin: Springer; 2003. 956 p. (in German)].
14. Kurzeja M, Rakowska A, Rudnicka L, Olszewska M. Criteria for diagnosing pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus by reflectance confocal microscopy. Skin Res Technol. 2012;18(3):339–46. doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00574.x.
15. Białek-Galas K, Wielowieyska-Szybińska D, Dyduch G, Wojas-Pelc A. The use of reflectance confocal microscopy in selected inflammatory skin diseases. Pol J Pathol. 2015;66(2):103–8.



## References

1. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Pallet AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008. 1768 p.
2. Samtsov AV, Belousova IE. Bulleznnye dermatozы [Bullous dermatoses]. Saint Petersburg: KOSTA; 2012. 144 p. (in Russian).
3. Teplyuk NP. Bulleznny pemfigoid Levera (lekt-siya-obzor) [Lever's bullous pemphigoid (a review lecture)]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2007;(1):43–9 (in Russian).
4. Luk'yanov AM, Kolos YuV, Malyutin VA, Levchenya MV, Titov LP. Differentsial'naya diagnostika puzyrnykh dermatozov [Differential diagnosis of cystic dermatoses]. Zdravookhranenie. 2011;(8):29–38 (in Russian).
5. Teplyuk NP, Altaeva AA, Belousova TA, Grabovskaya OV, Kayumova LN. Bulleznny pemfigoid Levera kak paraneoplasticheskiy protsess [Lever's bullous pemphigoid as a paraneoplastic process]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2012;(4):5–10 (in Russian).
6. Makhneva NV. Sovremennyy vzglyad na diagnostiku i lechenie autoimmunnykh bulleznnykh dermatozov [The modern view on the diagnosis and treatment of autoimmune bullous dermatoses]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2011;(9):15–7 (in Russian).
7. Inchara YK, Rajalakshmi T. Direct immunofluorescence in cutaneous vesiculobullous lesions. Indian J Pathol Microbiol. 2007;50(4): 730–2.
8. Chan LS, Elston Dirk M. Emedicine dermatology: bullous pemphigoid [Electronic resource]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1062391-overview>.
9. Magnolo N, Schwarz T, Ständer S. [Cutaneous drug reactions imitating dermatoses]. Hautarzt. 2014;65(5):424–9 (in German). doi: 10.1007/s00105-013-2697-8.
10. Rezakina AV, Kubanova AA, Rezakina AV. Neinvazivnye metody issledovaniya kozhi [Non-invasive skin examination methods]. Vestnik dermatologii i venerologii. 2009;(6):28–32 (in Russian).
11. Tkachenko SB, Teplyuk NP, Allenova AS, Kupriyanova AG, Lepekhova AA, Pyatilova PM. Sovremennyye metody differentsial'noy diagnostiki istinnoy akantolicheskoy puzyrchatki i bulleznogo pemfigoida [Modern methods of differential diagnosis of true acantholytic pemphigus and bullous pemphigoid]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015;(3):17–23 (in Russian).
12. Levi A, Ophir I, Lemster N, Maly A, Ruzicka T, Ingber A, Enk CD. Noninvasive visualization of intraepidermal and subepidermal blisters in vesiculobullous skin disorders by in vivo reflectance confocal microscopy. Lasers Med Sci. 2012;27(1):261–6. doi: 10.1007/s10103-011-0943-9.
13. Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Histopathologie der Haut. Berlin: Springer; 2003. 956 s. [Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Histopathology of the skin. Berlin: Springer; 2003. 956 p. (in German)].
14. Kurzeja M, Rakowska A, Rudnicka L, Olszewska M. Criteria for diagnosing pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus by reflectance confocal microscopy. Skin Res Technol. 2012;18(3):339–46. doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00574.x.
15. Białek-Galas K, Wielowiejska-Szybińska D, Dyduch G, Wojas-Pelc A. The use of reflectance confocal microscopy in selected inflammatory skin diseases. Pol J Pathol. 2015;66(2):103–8.

# The use of confocal laser scanning microscopy in the diagnostics of bullous pemphigoid of Lever

Olisova O.Yu.<sup>1</sup> • Teplyuk N.P.<sup>1</sup> • Tkachenko S.B.<sup>1</sup> • Varshavskiy V.A.<sup>1</sup> • Zaydenov V.A.<sup>2</sup> • Allenova A.S.<sup>1</sup>

Diagnostics of autoimmune bullous dermatoses, including bullous pemphigoid of Lever that is characterized by a large variety of clinical manifestations and in many cases by severe course and high mortality, remains one of the most complicated problems in dermatology. High diagnostic error rates are to be explained not only by variability of the forms of bullous pemphigoid of Lever, but also by insufficient accuracy of existing diagnostic methods, as well as by the complexity of their implementation. Non-invasive diagnostic methods have an undoubted advantage because they allow for prompt results of the assessment and therefore to fasten the initiation of therapy and to avoid

damage to the skin, which is extremely important for patients with an autoimmune bullous dermatosis. The most accurate among non-invasive methods is a confocal laser scanning microscopy. The article describes the main features of the method and its potential application for the diagnosis of bullous pemphigoid of Lever with two clinical cases.

**Key words:** autoimmune bullous dermatosis, diagnostics, bullous pemphigoid of Lever, immunohistochemical examination, direct immunofluorescence, confocal laser scanning microscopy

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-33-38

**Olisova Olga Yu.** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Skin and Venereal Diseases<sup>1</sup>

**Teplyuk Nataliya P.** – MD, PhD, Professor, Chair of Skin and Venereal Diseases<sup>1</sup>

**Tkachenko Sergey B.** – MD, PhD, Professor, Member–Correspondent of Russian Academy of Sciences, Research Department of Immunodependent Dermatoses, Research Center<sup>1</sup>

**Varshavskiy Vladimir A.** – MD, PhD, Professor, Chair of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Zaydenov Vladimir A.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Department of Clinical Pathology and Immunohistochemistry<sup>2</sup>

**Allenova Anastasiia S.** – MD, PhD Student, Chair of Skin and Venereal Diseases, Research Department of Immunodependent Dermatoses, Research Center<sup>1</sup>

✉ 4/1 Bol'shaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119992, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 681 81 21. E-mail: erika-mma@yandex.ru

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs; 1 Shchukinskaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation



# Случаи клинических проявлений сегментарных форм болезни Хейли – Хейли

Махнева Н.В.<sup>1</sup> • Черныш Е.С.<sup>1</sup> • Белецкая Л.В.

**Махнева Наталия Викторовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 784 05 77.  
E-mail: makhneva@mail.ru

**Черныш Екатерина Сергеевна** – аспирант кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Белецкая Людмила Вячеславовна** – д-р мед. наук, профессор

Болезнь Хейли – Хейли (семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро – Хейли – Хейли) – редкое кожное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся преимущественным симметричным поражением кожи в области естественных складок. Однако встречается картина сегментарного расположения очагов поражения, отражающая эпигенетический или геномный мозаицизм. Известно, что его причина – в возникновении на ранней стадии эмбриогенеза постзиготной мутации *de novo* как в соматических, так и зародышевых клетках. В зависимости от состояния аллельной пары

гена различают 2 типа сегментарных форм аутосомно-доминантных заболеваний. В статье рассматриваются 2 клинических случая с манифестацией сегментарных форм болезни Хейли – Хейли 1-го и 2-го типов, на примере которых показано не только разнообразие клинических проявлений, но и особенности течения, прогноза передачи последующим поколениям данного гендерматоза.

**Ключевые слова:** болезнь Хейли – Хейли, мозаицизм, сегментарные формы, клинические проявления

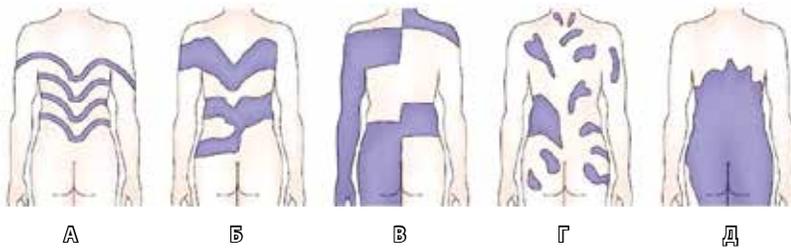
doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-39-44

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

**Б**олезнь Хейли – Хейли (семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро – Хейли – Хейли) – редкое кожное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования [1]. Причина развития патологического процесса лежит в мутации гена АТР2С1, расположенного на хромосоме 3q21-q24 и кодирующего аденозинтрифосфат-зависимые кальциевые насосы аппарата Гольджи [2]. Клинические проявления заболевания манифестируют, как правило, на третьем или четвертом десятилетии жизни пациента в виде эритемы, везикуло-буллезных элементов, эрозий на коже, преимущественно в области естественных

складок [3, 4]. Обычно высыпания имеют симметричный характер. Однако встречается картина сегментарного расположения очагов поражения, отражающая эпигенетический или геномный мозаицизм [5, 6, 7].

Известно, что мозаицизм при аутосомно-доминантных заболеваниях кожи клинически проявляется в виде линейных или пятнистых узоров, «шахматной доски» и филлоидов (в стиле цветочных орнаментов или модерна) (рис. 1) [8, 9]. Сегодня идея кожного мозаицизма находит все больше подтверждения при изучении неусов [8]. Считают, что причина мозаицизма лежит в возникновении на ранней стадии

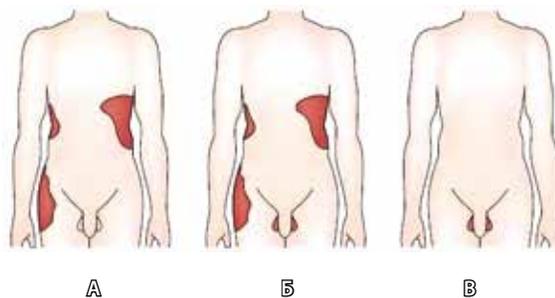


**Рис. 1.** Типы кожных рисунков при мозаицизме: **А** – тип 1а, рисунок в виде узких полос, расположенных вдоль линий Блашко; **Б** – тип 1б, рисунок в виде широких полос, расположенных вдоль линий Блашко; **В** – тип 2, узор «шахматная доска»; **Г** – тип 3, узор «филлоид»; **Д** – тип 4, пятнистый рисунок без разграничения по срединной линии (Источник [9])

эмбриогенеза постзиготной мутации *de novo* как в соматических, так и зародышевых клетках (рис. 2) [9, 10]. В зависимости от состояния аллельной пары гена различают 2 типа сегментарных форм аутосомно-доминантных заболеваний (рис. 3) [11, 12].

При сегментарной форме болезни Хейли – Хейли 1-го типа постзиготные мутации *de novo* на ранней стадии нормального эмбриогенеза, благодаря соматической рекомбинации, приводят к локализованной популяции гетерозиготных клеток, что способствует локализованным (сегментарным) проявлениям болезни [12]. При этом вне поражений кожа клинически и генетически здоровая. В этих случаях заболевание имеет склонность к раннему проявлению и доброкачественному течению, а также может протекать в отсутствие семейного анамнеза и не передаваться последующим поколениям [6].

При сегментарной форме болезни Хейли – Хейли 2-го типа постзиготные мутации, возникшие на ранних стадиях развития у гетерозиготных зародышей (эмбрионов), приводят



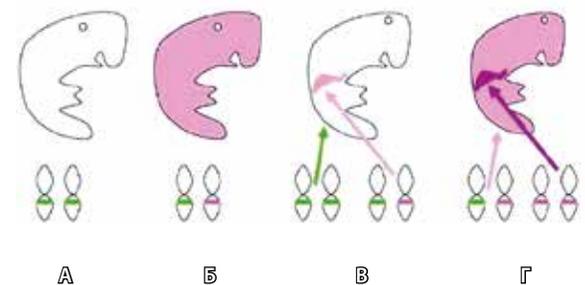
**Рис. 2.** Типы мозаицизма: **А** – мозаицизм соматических клеток (соматический мозаицизм), **Б** – мозаицизм соматических и зародышевых клеток (гоносомальный мозаицизм), **В** – мозаицизм зародышевых клеток (мозаицизм гонад) (Источник [9])

в сегментарной области к потере гетерозиготности с формированием гомозиготного или гемизиготного состояния на фоне основных мутаций [10, 12]. В этих случаях заболевание имеет более тяжелое течение с выраженными клиническими проявлениями с последующей (в более поздние сроки) генерализацией патологического процесса по всему кожному покрову. Считают, что развитие болезни Хейли – Хейли у гетерозиготных людей ограничивается поражением только кожи [6, 12]. У гомозиготных потеря гетерозиготности обеих «функциональных» аллелей гена АТР2С1 может приводить к угрожающему для жизни состоянию с вовлечением всего кожного покрова, внутренних органов и систем вплоть до летального исхода [10]. Данная генетическая концепция нашла подтверждение на молекулярном уровне [10]. Продемонстрировано, что в основе сегментарной формы болезни Хейли – Хейли 2-го типа лежит мутация сайта сплайсинга 2146+1G→A, возникающая, скорее всего, в результате митотической рекомбинации с потерей экзона 22 и приводящая к формированию гомозиготного состояния с двумя мутировавшими копиями гена АТР2С1 в диплоидном наборе хромосом.

Мы наблюдали два случая развития болезни Хейли – Хейли, отражающие не только необычные проявления данного генодерматоза по сегментарным формам расположения очагов поражения, но и особенности его течения с прогнозом передачи последующим поколениям.

#### Клиническое наблюдение 1

Обследована больная К., 45 лет (история болезни № 14975, 1993 г.). Считает себя больной на протяжении 25 лет (с 20-летнего возраста), когда впервые отметил высыпания на коже в межлопаточной области. Диагностирован дерматит. Проведено лечение



**Рис. 3.** Происхождение сегментарных форм аутосомно-доминантных заболеваний кожи: **А** – здоровый фенотип; **Б** – классическая форма заболевания; **В** – сегментарная форма 1-го типа, отражает гетерозиготность; **Г** – сегментарная форма 2-го типа, отражает потерю гетерозиготности (Источник [11])



кортикостероидными мазями с положительным клиническим эффектом. На протяжении последующих 19 лет отмечалось волнообразное течение болезни, обострение процесса купировалось топическими глюкокортикостероидами (триамцинолоном и комбинированным препаратом гидрокортизона и оксипетрациклина).

В течение последнего года (1992–1993) процесс распространился на кожу в области спины и локтевого сгиба. Диагностирована герпетиформная пузырчатка. Диагноз подтвержден гистологическим методом исследования пораженного участка кожи. Проведено лечение системным глюкокортикостероидом перорально с максимально назначенной дозой преднизолона 60 мг/сут с последующим снижением дозы до полной отмены. Достигнута полная клиническая ремиссия болезни. Однако осенью 1993 г. появились свежие высыпания на коже в области подмышечной впадины. Больная госпитализирована для уточнения диагноза и лечения.

При поступлении отмечены ведущие жалобы на высыпания на коже в области правой подмышечной впадины, зуд и мокнутие в местах высыпаний. Общее состояние удовлетворительное. При осмотре: патологический процесс носит ограниченный, подостровоспалительный, асимметричный характер. Локализован на коже в области правой подмышечной впадины (рис. 4). Представлен инфильтрированной бляшкой с четкими границами до 4 × 6 см в диаметре, на поверхности которой отмечаются множественные мелкие эрозивные дефекты ярко-розового цвета с серозным отделяемым, частично покрытые серозными легко отслаивающимися корками. По периферии бляшки наблюдаются единичные пузырьки с вялой покрывкой. Феномен Никольского краевой – положительный. Волосы, ногти и видимые слизистые оболочки интактны.

Из анамнеза: наследственность не отягощена.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий обнаружены акантолитические клетки. При гистологическом исследовании биоптата кожи с очага поражения выявлено: в эпидермисе участки паракератоза, надбазальные щели и пузырьки, в просвете которых видны акантолитические клетки. В участках отслоения эпидермиса – сосочкообразные выросты, покрытые слоем базальных клеток. В дерме – очаговая лимфоцитарная инфильтрация вокруг сосудов. При иммуногистохимическом исследовании интактного участка кожи фиксированного иммуноглобулина класса G в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса не обнаружено, что позволило исключить у пациентки истинную (аутоиммунную) пузырчатку.

На основании анамнеза, клинико-морфологической картины, результатов патогистологического



**Рис. 4.** Клинические проявления сегментарной формы болезни Хейли – Хейли 1-го типа у пациентки К., 45 лет. Сегментарная локализация очага поражения на коже в области правой подмышечной впадины

и иммуногистохимических методов исследования диагностирована болезнь Хейли – Хейли.

Проведено лечение: димочифон по 0,1 г 2 раза в день (3 цикла) с одновременным ежедневным приемом системного глюкокортикостероида триамцинолона в дозе 4 мг/сут перорально. Местно: топические глюкокортикостероиды. Пациентка выписана на фоне полной клинической ремиссии со вторичной пигментацией на месте разрешившихся высыпаний.

Таким образом, отсутствие семейной предрасположенности и подобных высыпаний у родственников, одностороннее сегментарное расположение очагов поражения позволили предположить наличие у пациентки К. сегментарной формы болезни Хейли – Хейли 1-го типа, характеризующейся благоприятным течением и вероятным отсутствием передачи последующим поколениям.

#### Клиническое наблюдение 2

Обследована больная П., 58 лет (история болезни № 19440, 2010 г.). Больна около 20 лет (с 38-летнего возраста). Впервые высыпания появились на коже в области волосистой части головы, подбородка, спины и верхних конечностей, сопровождающиеся зудом. Диагностирован дерматит, по поводу которого



**Рис. 5.** Клинические проявления сегментарной формы болезни Хейли – Хейли 2-го типа у пациентки П., 58 лет. На коже в области спины и поясницы (**А**), боковой поверхности грудной клетки и живота (**Б**) на фоне рассеянных пятнисто-папулезных элементов сегментарно располагаются бляшки вдоль линий Блашко в виде широких линейных узоров

неоднократно проводилось амбулаторное и стационарное лечение по месту жительства. Проводимая терапия (антигистаминные и десенсибилизирующие препараты, местно: анилиновые красители) позволяла достичь временного положительного эффекта. В 2008 г. на основании результатов цитологического и гистологического методов исследования диагностирована болезнь Хейли – Хейли. С учетом распространения высыпаний в 2009 г. к лечению присоединен системный глюкокортикостероид перорально с максимально назначенной дозой преднизолона 20 мг/сут в течение месяца с постепенным снижением дозы до полной отмены. Достигнута неполная клиническая ремиссия (сохранение очагов поражения в области естественных складок).

Осенью 2010 г. процесс принял генерализованный характер, в связи с чем пациентка госпитализирована в кожную клинику ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского для уточнения диагноза, проведения обследования и лечения.

При поступлении: общее состояние больной удовлетворительное. Ведущие жалобы – на высыпания на коже, сопровождающиеся зудом. При осмотре: патологический процесс носит распространенный, симметричный, подостровоспалительный характер. Локализован на коже в области шеи, декольте, туловища, верхних конечностей и естественных складок (подмышечные впадины, под молочными железами, паховые складки). Патологический процесс представлен множественными рассеянными папулами розовато-синюшного оттенка, округлых очертаний и плотноватой консистенции. В местах расчесов – экскориации. На коже живота наблюдаются бляшки розовато-синюшного оттенка, размером от 7 до 20 см в диаметре неправильной формы с фестончатыми очертаниями и резкими границами. Бляшки имеют

тенденцию к слиянию. В области естественных складок – инфильтрированные бляшки, на поверхности которых видны эрозии в виде глубоких извилистых трещин и вегетации, частично покрытые желтоватыми корками. По периферии бляшки окаймлены воспалительным ободком и бахромкой отслаивающегося эпидермиса. Феномен Никольского – отрицательный. Феномен Кебнера – положительный. Видимые слизистые оболочки интактны.

Из анамнеза: отек Квинке (июль 2010 г.) на укусы насекомого (аллергическая реакция купирована инфузионной терапией и десенсибилизирующими средствами). Из сопутствующих заболеваний: желчекаменная болезнь (холецистэктомия в 2005 г.); аутоиммунный тиреозит; хронический панкреатит; железодефицитная анемия. Наследственный анамнез: подобными высыпаниями страдают мать (с 30-летнего возраста), родной дядя (по материнской линии) и родной брат.

При комплексном обследовании выявлено: смешанная тугоухость I-й степени; нарушенная толерантность к глюкозе, индуцированная приемом глюкокортикостероидов.

Для подтверждения диагноза проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование кожи. При гистологическом исследовании пораженного участка кожи обнаружен эпидермис с участками акантолиза и формированием щелевидных пространств в шиповатом слое, в просвете которых отмечаются единичные акантолитические клетки и нейтрофильные лейкоциты. При иммуногистохимическом исследовании интактного участка кожи картина, характерная для аутоиммунной пузырчатки, отсутствовала (фиксированный иммуноглобулин класса G в межклеточных пространствах эпидермиса не обнаружен).

На основании полученных данных (анамнез, клинико-морфологическая картина, результаты патогистологического и иммуногистохимического методов исследования) диагноз доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро – Хейли – Хейли (болезнь Хейли – Хейли) подтвержден.

Проведенное лечение системными глюкокортикостероидами с максимально назначенной дозой преднизолона 40 мг/сут и однократным внутримышечным введением дипроспана 1 мл позволило достичь полной клинической ремиссии (разрешение высыпаний, отсутствие свежих высыпаний и зуда).

В течение последующих 3 лет снижение дозы преднизолона до полной ее отмены сопровождалось обострением и генерализацией патологического процесса, по поводу которых неоднократно проводилось стационарное лечение с назначением системного глюкокортикостероида перорально в дозе 40 мг/сут преднизолона с постепенным снижением дозы. Однако



самостоятельная отмена преднизолона каждый раз приводила к обострению болезни. Учитывая негативное отношение больной к приему системных глюкокортикостероидов, в течение 2013–2014 гг. она получала масляный раствор ретинола пальмитата 150 тыс. Ед курсами и топическую терапию с применением мазей и кремов, содержащих глюкокортикостероиды. Лечение проходило с временным положительным клиническим эффектом.

В апреле 2014 г. на амбулаторном приеме пациентка жаловалась на высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождающиеся сильным зудом и болезненностью; нарушение сна. При осмотре установлено: патологический процесс носит распространенный, симметричный, подостровоспалительный характер. Локализован на коже в области задней поверхности шеи, груди, живота, складок (подмышечные впадины, под молочными железами, паховые складки), спины, верхних конечностей (рис. 5). В области шеи наблюдаются бляшки ярко-розового цвета неправильной формы с четкими границами, на поверхности которых видны мелкие извилистые эрозивные дефекты, частично покрытые серозно-гнойными корками, на месте разрешившихся элементов – участки гиперпигментации. В области груди – множественные эритематозно-сквамозные элементы, эрозивные дефекты до 0,5 см в диаметре, покрытые корками, участки гиперпигментации. В области складок – крупные бляшки ярко-розового цвета с синюшным оттенком с четкими границами и фестончатыми очертаниями, на поверхности бляшек – мелкие эрозии с мокнущим дном, частично покрытые серозными чешуйко-корками, глубокие извилистые трещины и борозды с серозным отделяемым. На коже спины патологический процесс представлен обширными сливными участками гиперемии и инфильтрированными бляшками застойного розовато-синюшного оттенка, округлых очертаний. На коже живота отмечаются бляшки розовато-синюшного оттенка, размером от 7 до 20 см в диаметре неправильной формы с фестончатыми очертаниями и резкими границами. Бляшки имеют тенденцию к слиянию с лентообразным расположением вдоль линий Блашко. В местах расчесов – экскориации. По всему кожному покрову отмечаются рассеянные пятнисто-папулезные элементы. Феномен Никольского – отрицательный. Феномен Кебнера – положительный. Видимые слизистые оболочки интактны.

С учетом состояния кожного процесса к лечению рекомендовано присоединить однократное введение дипроспана 1 мл внутримышечно. Из топической терапии назначены комбинированный препарат беклометазона и клотримазола, мази флутиказона пропionato и бетаметазона.

Таким образом, наличие отягощенного семейного анамнеза и подобных высыпаний у близких родственников (мать, родные дядя по материнской линии и брат), лентообразное расположение высыпаний вдоль линий Блашко на фоне рассеянных пятнисто-папулезных высыпаний и не-сегментарных поражений на коже в области естественных складок, рецидивирующий характер с выраженными клиническими проявлениями и генерализацией патологического процесса позволяют предположить у пациентки П. сегментарную форму болезни Хейли – Хейли 2-го типа с торпидным течением и высокой вероятностью ее передачи последующим поколениям.

### Обсуждение

Концепция кожного мозаицизма на современном этапе приобретает все более широкое признание в медицинской науке. Известное с древних времен понятие «мозаика», отображающее предмет искусства с использованием цветных материалов в узоре, в современной биологии применяется в виде художественной метафоры и означает присутствие в живом организме двух или более генетически различных клеточных линий, происходящих от одной гомозиготы. Мозаицизм встречается во многих живых клеточных организмах (растения, животные, человек) и может развиваться в течение всей жизни либо под действием различных факторов (эпигенетический, или функциональный мозаицизм), либо в результате процессов, происходящих в геноме (геномный мозаицизм), таких как постзиготные мутации *de novo*, митотические рекомбинации, приводящие к потере гетерозиготности, или другие формы аллельных потерь. Сегодня стало очевидным, что до некоторой степени человек представляет собой мозаику [8, 9, 12, 13].

Благодаря молекулярно-биологическому подходу в изучении этиологии и патогенеза различных клинических форм кожных заболеваний, понятие «мозаицизм кожи человека» приобретает все большее значение. Многие кожные патологии, заключая в себе «смесь» нормальных и аберрантных клеток, имеют своеобразную клиническую манифестацию в виде чередующихся сегментов пораженной и здоровой кожи [8, 9, 13]. Это демонстрируют и вышеописанные случаи. Новая генетическая концепция, выдвинутая на основании выявленных молекулярных конформаций, позволяет не только объяснить разнообразие клинических проявлений болезни Хейли – Хейли, но и понять глубину «событий», происходящих в организме пациента. Считают, что мозаицизм может



присутствовать во всех органах и тканях, но визуализируется только на одном органе – коже [8, 9, 13]. Несомненно, синергизм клинической медицины, молекулярной биологии и генетики приоткрывает «занавес» молекулярных основ мозаицизма кожи и подводит исследователей к разработке новых подходов в лечении наследственных дерматозов с применением геной инженерии.

## Заклучение

Диагностика болезни Хейли – Хейли с учетом сегментарных форм проявлений этого буллезного генодерматоза позволяет клиницисту определить тактику дальнейшего ведения пациента, включая его обследование с целью исключения экстракутаных поражений и лечение в виде длительного приема системного глюкокортикостероида. ©

## Литература / References

- Ikeda S, Shigihara T, Mayuzumi N, Yu X, Ogawa H. Mutations of ATP2C1 in Japanese patients with Hailey-Hailey disease: intrafamilial and interfamilial phenotype variations and lack of correlation with mutation patterns. *J Invest Dermatol.* 2001;117(6):1654–6.
- Hu Z, Bonifas JM, Beech J, Bench G, Shigihara T, Ogawa H, Ikeda S, Mauro T, Epstein EH Jr. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet.* 2000;24(1):61–5. doi: 10.1038/71701.
- Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol.* 1992;126(3):275–82. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00658.x.
- Gu H, Chang B, Chen W, Shao C. Clinical analysis of 69 patients with familial benign chronic pemphigus. *Chin Med J (Engl).* 1999;112(8):761–3.
- Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. Review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol.* 1997;133(12):1505–9. doi: 10.1001/archderm.1997.03890480025004.
- Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(4):712–4. doi: 10.1067/S0190-9622(03)00847-8.
- Nanda A, Khawaja F, Al-Sabah H, Happle R. Type 2 segmental Hailey-Hailey disease with systematized bilateral arrangement. *Int J Dermatol.* 2014;53(4):476–8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05586.x.
- Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol.* 1993;129(11):1460–70. doi: 10.1001/archderm.1993.01680320094012.
- Biesecker LG, Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet.* 2013;14(5):307–20. doi: 10.1038/nrg3424.
- Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, König A, Jugert FK, Marquardt Y, Rübber A, Merk HF, Happle R, Frank J. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest.* 2004;114(10):1467–74. doi: 10.1172/JCI21791.
- Molho-Pessach V, Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol.* 2011;29(2):205–25. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.09.012.
- Happle R. Segmental forms of autosomal dominant skin disorders: different types of severity reflect different states of zygosity. *Am J Med Genet.* 1996;66(2):241–2. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961211)66:2<241::AID-AJMG24>3.0.CO;2-S.
- Siegel DH, Sybert VP. Mosaicism in genetic skin disorders. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(1):87–92. doi: 10.1111/j.1525-1470.2006.00180.x.

# Segmental forms of Hailey-Hailey disease and their manifestations: clinical cases

Makhneva N.V.<sup>1</sup> • Chernysh E.S.<sup>1</sup> • Beletskaya L.V.

Hailey-Hailey disease (familial benign chronic pemphigus by Gougerot-Hailey-Hailey) is a rare autosomal dominant skin disorder characterized by mostly symmetric skin lesions in the skin fold areas. However, segmental distribution of skin lesions in cases of epigenetic or genomic mosaicism can also occur. It is known that it is caused by a *de novo* post-zygotic mutation that appears at an early stage of embryogenesis both in somatic and in germinative cells. Depending on allelic status, there are two types of segmental forms of

autosomal dominant disorders. The article presents two clinical cases with manifestation of segmental form of Hailey-Hailey disease type 1 and type 2. These examples demonstrate not only the variety of clinical signs of the disease, but also specific features of this gene dermatosis and the prognosis of its inheritance in subsequent generations.

**Key words:** Hailey-Hailey disease, mosaicism, segmental forms, clinical manifestations

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-39-44

**Makhneva Natalia V.** – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 784 05 77.  
E-mail: makhneva@mail.ru

**Chernysh Ekaterina S.** – MD, PhD Student, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Beletskaya Lyudmila V.** – MD, PhD, Professor

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



# Случай постэнтероколитического реактивного артрита (синдрома Рейтера)

Молочков А.В.<sup>1</sup> • Молочков В.А.<sup>1</sup> • Петрова М.С.<sup>1</sup> • Белоусова Е.А.<sup>1</sup> • Мылов Н.М.<sup>1</sup> • Селиверстова Т.Р.<sup>1</sup> • Секирин А.Б.<sup>1</sup>

**Молочков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям<sup>1</sup>

**Молочков Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Петрова Марина Сергеевна** – науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 408 10 51.  
E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии<sup>1</sup>

**Мылов Николай Маммаевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Селиверстова Татьяна Рудольфовна** – канд. мед. наук, заведующая отделением гастроэнтерологии<sup>1</sup>

**Секирин Алексей Борисович** – канд. мед. наук, руководитель отделения физиотерапии и реабилитации<sup>1</sup>

Реактивный артрит – аутоиммунное заболевание из группы серонегативных артритов, известных как спондилоартропатии. Термин используется для обозначения двух типов заболевания: постэнтерического (синдром Рейтера) и венерического (урогенитального) (болезнь Рейтера). При обоих типах вне зависимости от инфицирующего фактора заболевание может ассоциироваться с различными симптомами, включая поражение кожи, слизистых оболочек, сердца, однако постэнтерический тип реактивного артрита сопровождается еще и поражением кишечника, а венерический (главным образом хламидийный) – мочеполовых органов. Вследствие многообразия клинической картины реактивного артрита пациенты часто лечатся симптоматически, лишь купируя на время различные проявления заболевания. Приведен клинический

пример диагностики данного сложного заболевания. Комплексный подход к оценке состояния пациентки позволил установить четкий диагноз и провести дифференциальную диагностику с другими схожими заболеваниями, в том числе уrogenитальным реактивным артритом. Статья может быть интересна для практических врачей разных специальностей, в первую очередь дерматовенерологов, ревматологов, гастроэнтерологов, терапевтов, реабилитологов.

**Ключевые слова:** реактивный артрит, уrogenитальный реактивный артрит, реактивный артрит постэнтероколитического генеза, болезнь Рейтера, синдром Рейтера, серонегативный реактивный артрит экстраартикулярного генеза, псориазiformная сыпь, кератодермия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-45-51

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

**Р**еактивный артрит – аутоиммунное заболевание, которое относится к группе серонегативных артритов, известных как спондилоартропатии [1]. Он характеризуется стерильным синовитом, возникающим вследствие бактериальной инфекции, поражающей главным образом пищеварительную и мочеполовую системы [2]. Сегодня этот

термин употребляют для обозначения двух типов заболевания: постэнтерического (синдром Рейтера) и венерического (болезнь Рейтера). При обоих типах вне зависимости от инфицирующего фактора реактивный артрит может ассоциироваться с различными симптомами, включая поражение кожи, слизистых оболочек, сердца, однако постэнтерический тип заболевания

сопровождается еще и поражением кишечника, а венерический (в основном хламидийный) – мочеполовых органов [3].

Частота реактивного артрита зависит от генетических особенностей популяционного состава населения, окружающей среды, стиля жизни и санитарно-гигиенических условий в разных странах и других внешних факторов [4]. Так, в США этот показатель оценивается в 3,5–5 случаев на 100 тыс. населения [5, 6], в Европе – 0,9–9,3 на 100 тыс. населения [7, 8]. При этом частота постэнтерического реактивного артрита в США сопряжена с *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., а в Европе наиболее часто – с *Yersinia enterocolitica* [4]. Что касается венерического типа заболевания, связанного преимущественно с *Chlamydia trachomatis*, он развивается у 1–3% больных хламидийным уретритом [9]. В Норвегии частота обоих типов реактивного артрита примерно одинакова: 5 случаев постэнтероколитического и 4,6 постхламидийного на 100 тыс. населения (по данным за 1988–1990 гг.) [10].

В целом венерический реактивный артрит поражает, как правило, молодых мужчин с пиком начала болезни в третьем десятилетии жизни. При этом соотношение мужчин и женщин варьирует от 5:1 до 10:1 [4]. Постэнтероколитический тип встречается у представителей обоего пола с одинаковой частотой [4].

Механизм развития реактивного артрита остается неясным. Тем не менее считается, что важная роль аутоиммунных нарушений в его патогенезе (предполагается, что они едины при обоих типах реактивного артрита) обусловлена перекрестным реагированием между грамотрицательными микроорганизмами (к которым принадлежат хламидии и все возбудители постэнтероколитического реактивного артрита) и антигенами системы HLA-B27 (выявляются у 80% больных) [11]. О значимости аутоиммунных изменений при хламидийном реактивном артрите свидетельствуют наличие отложений иммунных комплексов в коже на II стадии заболевания и эффективность применения метода адоптивной иммунотерапии – экстракорпоральной фотохимиотерапии [12].

#### Клиническое наблюдение

Пациентка Б. 36 лет поступила с подозрением на пустулезный псориаз в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в апреле 2015 г. Предъявляла жалобы на наличие высыпаний в области туловища,

конечностей, половых органов, промежности; боль, отек и красноту I пальца правой кисти, боль в пояснице, общую слабость, повышение температуры тела в вечернее время до 37,1–37,3 °С.

Больна с июня 2014 г., когда через месяц после эпизода жидкого стула появились псориазиформные высыпания на коже волосистой части головы, лба, позже распространившиеся на половые органы и промежность. В сентябре 2014 г. пациентка отметила возникновение красноты и мелких эрозий на слизистой вульвы, отдельных мелких эрозий на языке (вскоре самостоятельно разрешились). В ноябре – появление красных шелушащихся пятен на тыле кистей, туловище; изменение ногтевой пластинки IV пальца левой стопы; увеличение отека I пальца правой кисти, за счет чего палец приобрел форму «сосиски». В декабре началось воспаление околоногтевого валика I пальца правой стопы. В последние 3 месяца отмечала ознобы, температура тела по вечерам повышалась до 37,1–37,3 °С.

За этот период больная неоднократно обращалась к дерматологам целого ряда частных медицинских центров. По поводу «герпеса половых органов», «розацеа», «красного плоского лишая», «экссудативного псориаза», «псориазиформной экземы» она получала курсы лечения валацикловиrom, антигистаминными препаратами, изотретиноином, аппликациями кортикостероидных мазей. Эффект от лечения был кратковременным или отсутствовал.

*При осмотре:* общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,7 °С. Пульс 85 ударов в минуту. Артериальное давление 115/75 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, болезненные, цикл 28–30 дней, беременностей – «0», аборт – «0», роды – «0». Невропсихический статус: невротизирована из-за высыпаний на коже, эмоционально лабильна.

Кожный процесс при поступлении распространенный, подостровоспалительный, симметричный. Представлен красными папулами и бляшками от 2 мм до 3 см в диаметре, округлой формы, с плотносидящими белесовато-желтоватыми чешуе-корками, в том числе слоистыми (рупеоидными), которые располагаются в области туловища, конечностей, промежности, волосистой части головы, лба, ушных раковин, половых органов. В области локтей – инфильтрированные красные бляшки неправильной формы с четкими границами с массивным наслоением серо-коричневых чешуе-корок. На слизистой оболочке твердого неба – поверхностная эрозия неправильной формы диаметром 3 мм. На слизистой оболочке половых губ – участки гиперемии с мелкими поверхностными эрозиями неправильной формы. В заднем своде влагалища – умеренное количество мутного бело-желтоватого



**Рис. 1.** «Сосисковидная» деформация I пальца правой кисти



**Рис. 2.** Воспаление околоногтевого валика



**Рис. 3.** Псориазиформные высыпания на коже лба



**Рис. 4.** Псориазиформные высыпания на коже виска, ушной раковины, заушной области



**Рис. 5.** Псориазиформные высыпания (бляшки) на коже туловища



**Рис. 6.** Кератодермия на коже правого локтя



**Рис. 7.** Рупеоидная бляшка

отделяемого. Околоногтевой валик I пальца левой стопы гиперемирован, опух. IV ногтевая пластинка левой стопы деформирована, утолщена, сероватого цвета. Имеются «сосисковидная» деформация и отек I пальца правой кисти (рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Проведено комплексное обследование.

*При лабораторном обследовании:* серореакции на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатиты (В, С) – отрицательные. Общий анализ крови: гемоглобин (HGB) 132 г/л, эритроциты (RBC) 3,93 Ед/л, гематокрит (HCT) 0,38 л/л, средний объем эритроцитов (MCV) 98 фл, среднее содержание гемоглобина (MCH) 34 пг, средняя концентрация гемоглобина

**Таблица 1.** Субпопуляции лимфоцитов крови

Показатель	Референсные значения	Пациент	Примечание
CD3 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты), %	60–75	50,5	↓
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> (Т-хелперы/индукторы), %	35–46	32,7	↓
CD8 <sup>+</sup> (Т-супрессоры/цитотоксические), %	25–35	21,6	↓
CD8 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> (Т-цитотоксические), %	20–30	16,9	↓
CD20 <sup>+</sup> (В-лимфоциты), %	5–15	5,1	
HLA-DR <sup>+</sup> (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты), %	7–15	12,2	
CD38 <sup>+</sup> (активированные лимфоциты), %	24–40	67,4	↑
CD25 <sup>+</sup> (α-цепь рецептора интерлейкина-2), %	0–5	14,1	↑
CD16 <sup>+</sup> (NK-клетки), %	10–20	11,7	
CD11b <sup>+</sup> (C3bi рецептор C3 компонента комплемента), %	10–35	28,4	
CD50 <sup>+</sup> (молекула адгезии), %	85–100	88,3	
CD45RA <sup>+</sup> (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, NK-клетки), %	45–65	76,1	↑
CD5 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты), %	60–80	61,3	
CD7 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты, NK-клетки), %	60–80	76,5	
CD71 <sup>+</sup> (рецептор трансферрина), %	0–5	3,9	
CD95 <sup>+</sup> (FAS/APO-1 антиген, опосредующий апоптоз), %	23–60	57,5	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (иммунорегуляторный индекс)	1,2–2,4	1,5	

↓ – показатель понижен, ↑ – показатель повышен

в эритроците (MCHC) 345 г/л, тромбоциты  $164 \times 10^9$ /л, тромбоцитрит  $0,15 \times 10^{-2}$  л/л, лейкоциты (WBC)  $8,5 \times 10^9$ /л, относительное содержание лимфоцитов (прибор) 21,8%, абсолютное содержание лимфоцитов (прибор)  $1,8 \times 10^9$ /л, относительное содержание гранулоцитов (прибор) 72,4%, абсолютное содержание гранулоцитов (прибор)  $6,3 \times 10^9$ /л, относительное содержание моноцитов (прибор) 5,8%, скорость оседания эритроцитов – до 80 мм/ч. Кровь на реакцию Ваалера – Роуза отрицательная, антистрептолизин-О в 1 мл (N200) 800 АЕ, положительная реакция на С-реактивный

белок (12 мг/л). Данные иммунограммы представлены в табл. 1 и 2. При иммунофенотипировании выявлен антиген HLA-B27. При обследовании на хламидии методом иммуноферментного анализа антитела к белкам теплового шока 60 (HSP60) не выявлены. В материале из влагалища методом полимеразной цепной реакции выявлены *Gardnerella vaginalis*. В реакции пассивной гемагглютинации в крови обнаружены антитела к *Shigella flexneri* I–V, VI и Anti-*Shigella sonnei* в титре 1:200, Flexner VI (при условно-диагностическом титре 1:100).

**Таблица 2.** Показатели гуморального иммунитета

Показатель, МЕ/мл	Референсные значения	Пациент
Имуноглобулин G	140–150	125
Имуноглобулин A	110–120	145
Имуноглобулин M	150–160	800



При гистологическом исследовании биоптата пораженной кожи: эпидермис с паракератозом, скоплениями нейтрофилов в роговом и верхних отделах шиповатого слоя, акантозом, спонгиозом. В верхних отделах дермы периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Заключение: гистологические изменения могут наблюдаться при синдроме Рейтера и псориазе.

В реакции прямой иммунофлюоресценции биоптата видимо здоровой кожи выявлены диффузные отложения IgG в сетчатом и сосочковом слоях, степень 3+ (рис. 8).

На электрокардиограмме: миграция водителя ритма околосинусового узла с частотой сердечных сокращений 80–98 ударов в минуту.

Консультирована гастроэнтерологом: постинфекционный колит (*Shigella flexneri*), реактивный артрит. Рекомендовано: колоноскопия; анализ кала на дисбактериоз; Энтерол 2 капсулы 3 раза в день, 3 недели, РиоФлора Иммуно Нео 1 таблетка в день, 1 месяц; повторная консультация гастроэнтеролога.

Колоноскопия (по назначению гастроэнтеролога для исключения болезни Крона, аппарат введен в купол слепой кишки) показала: баугиниева заслонка в виде розетки, ориентирована в купол слепой кишки. В слепой, восходящей и поперечноободочной кишке кашицеобразное и оформленное содержимое, видимая слизистая – розовая, сосудистый рисунок не изменен, складки сохранены. В нижних отделах до ануса складки и тонус сохранены. Слизистая розовая, сосудистый рисунок не изменен. Заключение: патологии толстой кишки не выявлено.

На рентгенограммах костей таза с захватом обоих тазобедренных суставов подвздошно-крестцовые сочленения справа резко сужены, местами не прослеживаются, сочленовые поверхности склерозированы. Щели тазобедренных суставов равномерные, не суженные. Заключение: рентгенологическая картина асимметричного (преимущественно правостороннего) сакроилеита (рис. 9).

Анализ функционального состояния локомоторной системы для определения статодинамических нарушений локомоторной системы с использованием метода стабилотрии и электроннойромиографии выявил асимметрию нагрузок на стопы с перераспределением нагрузки в сторону менее поврежденного крестцово-подвздошного сочленения.

Консультация ревматолога. Диагноз: реактивный серонегативный артрит экстраартикулярного (энтероколитического) генеза (олигоартрит с поражением отдельных суставов кистей, двухсторонний асимметричный сакроилеит (с асимметрией выраженности изменений: справа III стадии, слева I стадии), дактилит I пальца правой кисти), активность – 1–2-я степень.

Рекомендация: прием нимесулида по 100 мг 2 раза в день (после еды).

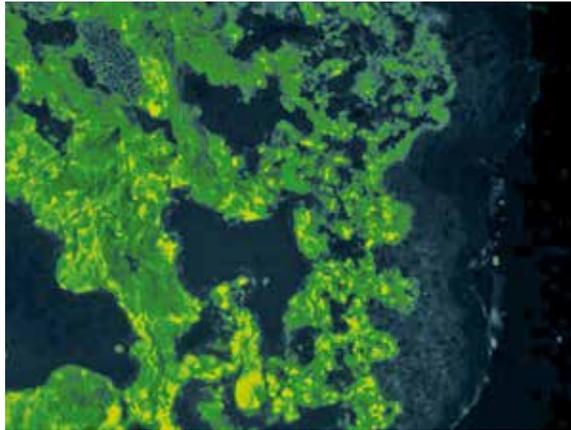
Консультация офтальмолога (для исключения заднего увеита, конъюнктивита, осмотра глазного дна). Диагноз: миопия средней степени обоих глаз.

Консультирована невропатологом. Заключение: дорсопатия нижнегрудного и поясничного отделов на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Миофасциальный синдром. Умеренно выраженный болевой синдром. Рекомендовано: магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника; консультация ревматолога; лечение основного заболевания; наблюдение невропатолога по месту жительства; прегабалин (по схеме: 1-ю неделю 75 мг на ночь; 2-ю неделю утром/вечером по 75 мг 2 раза; с 3-й по 12–16-ю недели увеличение дозы на 75 мг каждую неделю; через 6 месяцев отмена в обратном порядке (снижение дозы на 75 мг каждую неделю)); комплекс витаминов В (Мильгамма) по 2 мл 7–10 дней; пентоксифиллин 5 мл внутривенно капельно; консультация нейрохирурга по месту жительства.

Проведена магнитно-резонансная томография позвоночника и спинного мозга. На сериях изображений поясничного отдела, полученных в ходе магнитно-резонансной миелографии позвоночника, в телах позвонков и межпозвонковых дисков выявляются умеренно выраженные проявления остеохондроза позвоночника, более выраженные на уровне L5–S1, – формирование задней полуциркулярной протрузии диска, размером до 4 мм, приводящей к незначительному сужению корешковых отверстий.

На основании данных клинико-лабораторного и физикального обследований выставлен клинический диагноз: реактивный серонегативный артрит экстраартикулярного (энтероколитического) генеза (олигоартрит с поражением отдельных суставов кистей, двухсторонний асимметричный сакроилеит (с асимметрией выраженности изменений: справа – III стадии, слева – I стадии), дактилит I пальца правой кисти), активность 1–2-й степени. Постинфекционный (*Shigella flexneri*) колит. Кератодермия туловища, конечностей, псориазиформные высыпания, цирциарный уранит, цирциарный вульвит. Бактериальный вагиноз. Астено-невротическое состояние. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.

Проведен первый курс лечения (десенсибилизирующая терапия; антигистаминные препараты; противодизентерийная антибактериальная терапия, рекомендованная гастроэнтерологом; витамины группы В; физиотерапия; местная терапия кортикостероидными мазями); на этом фоне отмечено улучшение – уменьшение инфильтрации, шелушения, частичный регресс бляшек (рис. 10, 11).



**Рис. 8.** Иммуноморфологический анализ непораженного участка кожи. Диффузная фиксация IgG (степень 3+) в сетчатом и сосочковом слоях дермы



**Рис. 9.** Рентген таза в прямой проекции. Двухсторонний асимметричный сакроилеит (с асимметрией выраженности изменений: справа – III стадии, слева – I стадии)



**Рис. 10.** Уплотнение высыпаний на коже правого локтя



**Рис. 11.** Значительный регресс высыпаний на коже виска, ушной раковины, заушной области

У пациентки Б., которая поступила к нам с подозрением на пустулезный псориаз, имелись псориазиформные (см. рис. 3, 4, 5), в том числе кератодермические (см. рис. 6) и рупеоидные (см. рис. 7) высыпания (гистологически неотличимые от псориатических), ониходистрофия, полиартрит; но в отличие от псориаза в биоптате видимо здоровой кожи были выявлены отложения IgG в зоне сосочкового и сетчатого слоев дермы (при псориазе они выявляются только в сосочковом слое) [11]. Это наряду с обнаружением колита и сывороточных антител к *Shigella*

*flexneri* в титре 1:200 позволило установить диагноз постэнтероколитического реактивного артрита. В описанном случае реактивного артрита энтероколитического генеза требовалась дифференциальная диагностика прежде всего с уретрогенным (обусловленным хламидиями) реактивным артритом, об отсутствии которого убедительно свидетельствовали отрицательные результаты обследования на хламидии (методом полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа), так как остальные симптомы обоих заболеваний сходны. ©

## Литература

1. Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):400–5.
2. Parker CT, Thomas D. Reiter's syndrome and reactive arthritis. *J Am Osteopath Assoc.* 2000;100(2):101–4.
3. Ильин ИИ. Негонококковые уретриты у мужчин. М.: Медицина; 1991. 288 с.
4. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):21–44. doi: 10.1016/j.rdc.2009.03.010.
5. Porter CK, Choi D, Riddle MS. Pathogen-specific risk of reactive arthritis from bacterial causes of foodborne illness. *J Rheumatol.* 2013;40(5):712–4. doi: 10.3899/jrheum.121254.
6. Curry JA, Riddle MS, Gormley RP, Tribble DR, Porter CK. The epidemiology of infectious



gastroenteritis related reactive arthritis in U.S. military personnel: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:266. doi: 10.1186/1471-2334-10-266.

7. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):347–57. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.018.

8. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reac-

tive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(4):310–7. doi: 10.3109/03009740903544212.

9. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(4):386–90. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832aac66.

10. Kvien TK, Glennäs A, Melby K, Granfors K, Andrup O, Karstensen B, Thoen JE. Reactive ar-

thritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol.* 1994;21(1):115–22.

11. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(2):348–69.

12. Молочков ВА, Палеев ФН, Молочков АВ, Ковалев ЮН, Караулов АВ, Мылов НМ, Петрова МС. Урогенитальный реактивный артрит. М.: БИНОМ; 2014. 128 с.

## References

1. Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):400–5.

2. Parker CT, Thomas D. Reiter's syndrome and reactive arthritis. *J Am Osteopath Assoc.* 2000;100(2):101–4.

3. Il'in II. Nagonokokkovye uretrity u muzhchin [Non-gonococcal men's urethritis]. Moscow: Meditsina; 1991. 288 p. (in Russian).

4. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):21–44. doi: 10.1016/j.rdc.2009.03.010.

5. Porter CK, Choi D, Riddle MS. Pathogen-specific risk of reactive arthritis from bacterial causes of foodborne illness. *J Rheumatol.* 2013;40(5):712–4. doi: 10.3899/jrheum.121254.

6. Curry JA, Riddle MS, Gormley RP, Tribble DR, Porter CK. The epidemiology of infectious gastroenteritis related reactive arthritis in U.S. military personnel: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:266. doi: 10.1186/1471-2334-10-266.

7. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):347–57. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.018.

8. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(4):310–7. doi: 10.3109/03009740903544212.

9. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(4):386–90. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832aac66.

10. Kvien TK, Glennäs A, Melby K, Granfors K, Andrup O, Karstensen B, Thoen JE. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol.* 1994;21(1):115–22.

11. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(2):348–69.

12. Molochkov VA, Paleev FN, Molochkov AV, Kovalev YuN, Karaulov AV, Mylov NM, Petrova MS. Urogenital'nyy reaktivnyy artrit [Urogenital reactive arthritis]. Moscow: BINOM; 2014. 128 p. (in Russian).

# A case of reactive post-enterocolitic arthritis (Reiter's syndrome)

Molochkov A.V.<sup>1</sup> • Molochkov V.A.<sup>1</sup> • Petrova M.S.<sup>1</sup> • Belousova E.A.<sup>1</sup> • Mylov N.M.<sup>1</sup> • Seliverstova T.R.<sup>1</sup> • Sekirin A.B.<sup>1</sup>

Reactive arthritis is an autoimmune disease from the group of seronegative arthritis known as spondyloarthropathy. Two types of the disease are designated by this term, namely post-enteritic (Reiter's syndrome) and venereal (urogenital) (Reiter's disease). Irrespective of the infectious agent, both types of the disorder can be associated with various symptoms including skin and mucosal lesions and heart. However, the post-enteritic type of reactive arthritis is associated also with intestinal problems and the venereal one (mostly being of chlamydial origin), – with genitourinary disorders. Due to highly variable clinical manifestations of reactive arthritis, patients frequently receive only symptomatic treatment that temporarily eliminates some symptoms. We

describe a clinical example of diagnostic approach to this complex disease, that allowed for putting the definite diagnosis and perform differential diagnosis with other similar disorders including urogenital reactive arthritis. This paper could be of interest for practitioners in various specialties, first, for dermatovenereologists, rheumatologists, gastroenterologists, internists and rehabilitation specialists.

**Key words:** reactive arthritis, urogenital reactive arthritis, post-enterocolitic reactive arthritis, Reiter's disease, Reiter's syndrome, seronegative reactive arthritis of extra-articular origin, psoriasis-like rash, keratoderma

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-45-51

**Molochkov Anton V.** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications<sup>1</sup>

**Molochkov Vladimir A.** – MD, PhD, Professor, Merited Scientist, Head of the Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Petrova Marina S.** – MD, Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 408 10 51.  
 E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

**Belousova Elena A.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup>

**Mylov Nikolay M.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Seliverstova Tat'yana R.** – MD, PhD, Head of Department of Gastroenterology<sup>1</sup>

**Sekirin Aleksey B.** – MD, PhD, Head of the Physical Therapy and Rehabilitation Department<sup>1</sup>

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



# Ангиотрофоневрозы. Эритромелалгия у 11-летнего ребенка

Тамразова О.Б.<sup>1,2</sup> • Молочков А.В.<sup>3</sup> • Коренькова О.В.<sup>2</sup> • Новиков К.А.<sup>4</sup>

**Тамразова Ольга Борисовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников<sup>1</sup>, врач-консультант<sup>2</sup>

✉ 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 12/2–19, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 141 11 34. E-mail: anait\_tamrazova@mail.ru

**Молочков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям<sup>3</sup>

**Коренькова Ольга Валентиновна** – хирург<sup>2</sup>

**Новиков Кирилл Александрович** – дерматовенеролог<sup>4</sup>

Статья посвящена ангиотрофоневрозам – большой группе неоднородных заболеваний, в основе которых лежат функциональные нарушения сосудистой иннервации. Разобраны современная классификация вегето-сосудистых неврозов, провоцирующие факторы и клинические проявления. Особое внимание уделено редкому заболеванию – эритромелалгии, характеризующейся приступообразным расширением мелких сосудов конечностей, что сопровождается резкой болью, гиперемией и отеком кожных покровов. Приведено

описание клинического наблюдения первичной эритромелалгии у 11-летнего ребенка. Сложность диагностики и лечения в данном случае заключается в сочетании классических проявлений заболевания с выраженными изменениями психики, приведшими к аутоагрессии.

**Ключевые слова:** ангиотрофоневрозы, вегето-сосудистые неврозы, эритромелалгия, ребенок, клинический случай

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-52-57

<sup>1</sup> ГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>4</sup> Клиника активного долголетия «Институт красоты на Арбате»; 119002, г. Москва, Малый Николопесковский пер., 8, Российская Федерация

**Н**ередко в практике дерматолога встречаются пациенты с кожными заболеваниями, в основе формирования которых лежат функциональные нарушения сосудистой иннервации.

Ангиотрофоневрозы (син.: вегето-сосудистые неврозы) представляют собой неоднородную и сложную для диагностики и лечения группу заболеваний, развившихся вследствие динамических расстройств вазомоторной и трофической иннервации органов и тканей. Данная проблема является междисциплинарной, пациенты наблюдаются у врачей разных специальностей:

дерматологов, невропатологов, ревматологов, терапевтов, хирургов и др. Трудности в постановке диагноза ангиотрофоневроза для практических врачей связаны с большим количеством нозологических форм вегето-сосудистых заболеваний, «необычными» жалобами пациентов и разнообразными клиническими проявлениями.

На развитие ангиотрофоневрозов большое влияние оказывают множественные эндогенные и экзогенные факторы. Среди внутренних факторов выделяют наследственную предрасположенность (конституциональную неполноценность вазомоторной иннервации) и нарушение



гемодинамических показателей на фоне сердечно-сосудистой недостаточности, аутоиммунных заболеваний, вазопатий, болезней крови и др. Наиболее значимыми внешними факторами, провоцирующими развитие заболевания, признаны переохлаждение, вибрация и мышечное напряжение.

Клиническая картина ангиотрофоневрозов различна, что во многом обусловлено преобладанием тех или иных сосудистых реакций: или спазма, или вазодилатации, или быстрой смены этих состояний. Любая форма ангиотрофоневроза может развиваться первично, как самостоятельное поражение, а также быть проявлением соматических заболеваний. Наиболее часто при вегето-сосудистых неврозах в патологический процесс вовлекаются кожные покровы акральных зон (кисти рук, стопы, голени, кончик носа, ушные раковины). При данных состояниях почти всегда наблюдаются нарушение микроциркуляции и дистрофические изменения в тканях. Результатом длительного течения ангиотрофоневроза дистальных отделов конечностей любого генеза могут стать и выраженные трофические нарушения, приводящие к формированию длительно не заживающих язв и гангрены.

В классификации ангиотрофоневрозов выделяют спастические формы, сочетанные спастико-дилатационные и заболевания, вызванные дилатацией сосудов. Из спастических форм, для которых характерно поражение преимущественно дистальных отделов конечностей, наиболее часто встречаются синдром Рейно, акроцианоз, акроасфиксия (симптом белых пальцев Рейли – Дея), акропарестезии. Среди профессиональных заболеваний, сопровождающихся вазомоторными нарушениями, отметим вибрационную болезнь. Нарушение микроциркуляции, проявляющееся сочетанием спастических и вазодилатационных сосудистых реакций, наблюдается при синдроме мраморной кожи. Данное состояние часто встречается у маленьких детей, подростков и молодых девушек (нередко развивается на фоне вегето-сосудистой дистонии). К ангиотрофоневрозам с преобладанием вазодилатации относят болезнь Митчелла, розацеа, акроцианоз, ангионевротический отек (отек Квинке), синдром Мелькерссона – Розенталя и др.

Эритромелалгия (син.: болезнь Митчелла, болезнь Вейр – Митчелла) представляет собой наиболее своеобразную и трудно поддающуюся лечению форму ангиотрофоневроза. Она характеризуется приступообразным расширением мелких сосудов конечностей, сопровождающимся

резкой болью, гиперемией и отеком кожных покровов. Описание данного заболевания впервые было дано американским невропатологом S.W. Mitchell в 1887 г. [1]. Принято выделять первичную эритромелалгию и вторичную, развивающуюся на фоне различных патологических состояний. Первичная форма заболевания наблюдается намного реже и рассматривается как наследственное заболевание, вызванное мутацией в гене SCN9A, передается аутосомно-доминантно [2, 3].

Вторичные формы эритромелалгии развиваются при неврологических состояниях (миелит, миопатия, полиомиелит, рассеянный склероз, сирингомиелия, деформирующие болезни позвоночника), интоксикациях (алкогольная, ртутная), сосудистых заболеваниях, гипертонии, эндокринопатиях (микседема), после травм и отморожений и т.д. Вторичная эритромелалгия встречается чаще первичной, но клинические симптомы при данной форме выражены менее интенсивно.

Патогенез болезни Митчелла не ясен. Приступ вызывается острым расстройством сосудистой иннервации артериол и капилляров, которая приводит к резкому увеличению притока крови через артериовенулярные, артериоло-артериальные анастомозы [4]. Расширение анастомозов и изменение кровотока вызывают раздражение окончаний симпатических нервных волокон стенок сосудов и обуславливают возникновение болей по типу симпаталгии [5]. Несмотря на понимание основных проявлений заболевания, до сих пор не установлено, на каком уровне нервной системы поражается сосудодвигательная регуляция и связано ли данное заболевание с повышенным возбуждением центров вазодилатации или, наоборот, торможением сосудосуживающих центров. В ряде исследований первичная эритромелалгия рассматривается как результат периферического неврита, в других подтверждается спинальный генез заболевания [6, 7]. Существует мнение о связи болезни Митчелла с психическими особенностями личности: у детей эритромелалгия часто развивается на фоне психозов.

Заболевание встречается как у детей и подростков (чаще первичная форма), так и у людей среднего возраста (вторичная эритромелалгия). Течение хроническое, рецидивирующее, с прогрессированием. Основными клиническими проявлениями синдрома Митчелла считаются жгучие боли, возникающие периодически, приступообразно в нижних конечностях. Продолжительность приступов может быть различной: от нескольких минут до нескольких

дней. Обострение заболевания провоцируют стресс, физическое напряжение, бессонница, прием алкоголя или кофеинсодержащих напитков, ношение теплой одежды, а также отвисное положение конечности либо сдавление пораженного участка (например, обувью). Боли уменьшаются при горизонтальном (слегка приподнятом) положении конечности и при ее охлаждении. Для больных эритромелалгией типично купирование болевого приступа путем опускания пораженной конечности в холодную воду. При осмотре отмечаются симметричное покраснение и отечность акральных отделов конечностей, а также трофические нарушения (язвы, гиперкератоз, трещины) [8]. Для болезни Митчелла не характерно: общее лихорадочное состояние, повышение уровня лейкоцитов в периферической крови и изменение биохимического анализа крови.

Диагноз устанавливается на основании типичных клинических проявлений. При вторичной форме эритромелалгии пациенты обследуются по поводу основного заболевания. Уточнить диагноз позволяют исследования, выявляющие местные нарушения микроциркуляции: термометрия, транскутанная капилляроскопия, плевтизография, лазерная доплеровская флоуметрия [9].

Дифференциальная диагностика проводится с другими видами ангиотрофоневрозов, рождистым воспалением и флегмонами, посттравматической рефлекторной дистрофией, периферической невропатией, панникулитом, болезнью Фабри и др. [10].

В терапии эритромелалгического приступа применяются сосудосуживающие средства-адреномиметики (фенилэфрин, эфедрин), противосудорожные средства (прегабалин), антидепрессанты (габалентин, амитриптилин) [11], серотонинергические препараты (серотонина адипинат, ципрогептадин, мексамин), средства, влияющие на тканевой обмен, улучшающие микроциркуляцию и укрепляющие стенки сосудов (комбинированные препараты аскорбиновой кислоты и рутозида, гесперидина и диосмина, ацетилсалициловую кислоту, рутозид, глюконат кальция и др.), новокаиновые периневральные блокады крупных нервных стволов и т.д.

Прогноз для жизни благоприятный. При первичной болезни Митчелла полное выздоровление не наблюдается. При вторичной форме прогноз во многом зависит от лечения основного заболевания.

Эритромелалгия очень редко встречается у детей. В педиатрической практике наблюдается

первичная форма эритромелалгии – болезнь Митчелла. При данном заболевании присваивается инвалидность (категория «дети-инвалиды»). У практических врачей – педиатров, дерматологов, хирургов и невропатологов – диагностика и лечение эритромелалгии у детей часто вызывает затруднения. Особые сложности возникают в случае сочетания ангиотрофоневроза с психопатическими состояниями у маленьких детей. Ограничение жизнедеятельности, снижение способности к самообслуживанию и самостоятельному передвижению, постоянное ощущение болевого синдрома, а также трансформация личности делают проблему эритромелалгии актуальной в педиатрической практике.

#### Клиническое наблюдение

Больной И. 11 лет 13.10.14 поступил в отделение гнойной хирургии ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с диагнозом «болезнь Митчелла. Инфицированные некрозы обеих голеней и стоп. Хроническая депрессия с соматоформными и неврозоподобными нарушениями».

Жалобы при поступлении: периодически возникающие острые боли в нижних конечностях, чувство жара и жжения, отеки и длительно не заживающие язвы голеней и стоп, отсутствие самостоятельной ходьбы, депрессивное состояние, задержка психического развития.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 1-й беременности с помощью проведения операции кесарева сечения. Ранний анамнез без особенностей. С 2–3-летнего возраста беспокоит жар в ногах, предпочитал ходить босиком, впоследствии стал жаловаться на боли в ногах. В 7 лет появились ссадины на ногах. У мамы склонность к аллергическим реакциям. Обследован в республике Коми: болезнь Фабри исключена, заподозрена эритромелалгия. Лечение по месту жительства без эффекта. В 2013 г. в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева поставлен диагноз «сенсорная нейропатия. Эритромелалгия». Проводилась терапия антидепрессантами и противосудорожными препаратами. Отмечался временный терапевтический эффект.

Ребенок самостоятельно в течение нескольких лет купирует болевой синдром охлаждением конечностей путем обертывания голеней и стоп мокрыми бинтами и тряпками, усиливая охлаждение вентилятором, опуская ноги в холодную воду, пережимая конечность руками в области бедра и т.п. В течение года на конечностях стали появляться экскориации, травматические эрозии, язвы, которые носят характер самоповреждений – пациент уменьшает болевые ощущения, протыкая кожу иголкой. Для терапии



**Рис. 1.** Больной И. при поступлении. **А** – на стопах застойная гиперемия, выраженный отек. Многочисленные эрозивно-язвенные дефекты, сформированные колющими предметами. **Б** – на фоне отека отмечаются многочисленные язвы с гнойно-некротическим отделяемым. **В** – вынужденное положение ребенка, сжимающего руками бедра для купирования болевого синдрома

гнойно-некротических осложнений был госпитализирован в отделение гнойной хирургии ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ».

Про поступления: состояние ребенка средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, влажные. Сердечно-легочная деятельность стабильная. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Стул оформленный, без патологических примесей.

При осмотре костно-мышечной системы: ослаблены мышцы спины и живота. Гипермобильность в суставах. Нижние конечности: пассивные движения не ограничены, снижен мышечный тонус, мышцы дряблые на ощупь.

Кожные покровы: голени и стопы синюшно-красного цвета, горячие на ощупь, отечные. Высыпания симметричны, представлены многочисленными мацерациями, эрозивными и язвенными дефектами «причудливых» очертаний, дно которых покрыто некрозами и фибрином, отделяемое – серозно-гнойное. Размер язв от 1 до 8 см в диаметре. В области стоп отчетливо определяются глубокие следы укулов колющими предметами. Края язв пологие с краевой эпителизацией. Ногтевые пластинки не изменены. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

Консультирован невропатологом. Заключение: конвергенция ослаблена. Расходящееся косоглазие  $D > S$ . Зрачки округлые  $D = S$ , реакции их на свет, аккомодацию снижены. Координаторные пробы – интенционный тремор. Самостоятельно не ходит, только при поддержке двумя руками, с атаксией.

Консультация психиатра: отмечается задержка психического развития. Ребенок плохо идет на контакт. Испытывает страх перед болевыми ощущениями. Полностью акцентирован на своих ощущениях. Не отрицает наносимых себе самоповреждений иглой и острыми предметами. Большинство его «обезболивающих» действий носят ритуальный характер. Ребенок принимает вынужденное положение в кровати: сидит с кифозированной спиной и сжимает свои бедра.

В клинике проведено обследование: общий анализ крови (от 13.10.14): эритроциты –  $4,47 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 142 г/л, скорость оседания эритроцитов – 17 мм/ч, лейкоциты –  $27,1 \times 10^9/л$ , эозинофилы – 7%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 65%, лимфоциты – 24%, моноциты – 3%, тромбоциты –  $400 \times 10^9/л$ ; биохимический анализ крови и мочи – без изменений.

Принимая во внимание длительный анамнез заболевания, предыдущие обследования, подтверждающие эритромелалгию, наличие вторичного инфицирования и психоневрологических нарушений, был выставлен диагноз «болезнь Митчелла. Инфицированные некрозы обеих голеней и стоп. Хроническая депрессия с соматоформными и невротоподобными нарушениями».

В клинике проведено общее лечение: цефтриаксон 1 г 1 раз в сутки 5 дней; карбамазепин 200 мг 2 раза в день; амитриптилин 25 мг 2 раза в день; Актовегин 4,0 на физрастворе внутривенно капельно № 10.



А



Б

**Рис. 2.** Больной И. через 7 дней после наружной терапии препаратами серебра. **А** – отмечается полное очищение эрозивно-язвенных дефектов. Краевая эпителизация. **Б** – уменьшение отека. Очищение язвенных дефектов

Тактика местного лечения определялась особенностями клинической картины. Прежде всего была проведена разъяснительная беседа с мамой и ребенком на следующие темы:

- о предотвращении самоповреждающих действий, которые формируют входные ворота для инфекции и пролонгируют болевой синдром;
- о недопустимости использования холодной воды и «мокрых тряпок» для купирования приступов, поскольку эти действия приводили к мацерации и присоединению вторичной инфекции. В качестве альтернативы было рекомендовано периодическое применение на раны влажно-высыхающих повязок с антисептиками (раствором хлоргексидина, фурацилина).

Учитывая наличие трофических нарушений на стопах и голенях, гнойно-некротического отделяемого из язвенных дефектов, а также имеющийся болевой синдром и невозможность/нежелание ребенка переносить любые раздражающие наружные средства (например, ферменты, антибактериальные мази), наружно был назначен 2% сульфатиазол серебра 1 раз в день под сухую марлевую повязку. Препарат характеризуется выраженным антибактериальным действием, ускоряет регенерацию, а также оказывает легкое обезболивающее действие.

Через 7 дней после проведенного лечения отмечалось уменьшение болевого синдрома, раневые поверхности очистились, появилась выраженная краевая эпителизация (рис. 2). Пациент был выписан из отделения гнойной хирургии ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в психоневрологическое отделение Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева для проведения дальнейшей терапии.

## Обсуждение

Ангиотрофоневрозы – неоднородная и сложная для диагностики и лечения группа заболеваний. Эритромелалгия является редким вегето-сосудистым неврозом, сопровождающимся выраженным болевым синдромом. Разнообразные клинические проявления заболевания, сочетающиеся с «необычными» жалобами пациентов, значительно затрудняют диагностику и приводят к ошибкам. Вышеприведенный клинический случай представляет собой редкую первичную форму наследственной эритромелалгии, выявленную в детском возрасте. Поздняя диагностика болезни Митчелла у ребенка (через несколько лет после появления первых симптомов) способствовала присоединению к классической клинической картине заболевания хронической депрессии с соматоформными и неврозоподобными нарушениями, которые значительно осложнили лечение пациента. Особое внимание следует обратить на проведение общей терапии эритромелалгии, в основе которой лежит назначение психотропных препаратов (антидепрессантов и противосудорожных препаратов), купирующих болевой и тревожный синдром и значительно улучшающих качество жизни пациентов. Большую роль в ведении таких больных необходимо отводить психоневрологам, длительно консультирующим юных пациентов, а также обучению родителей профилактике и предотвращению приступов у детей. Наружную терапию трофических нарушений, развившихся на фоне эритромелалгии, рекомендуется проводить 2% сульфатиазолом серебра, не только обладающим широким антимикробным



спектром действия и стимулирующим регенерацию, но и оказывающим легкий обезболивающий эффект (что особенно важно в педиатрической практике).

## Заключение

К диагностике и лечению больных с трофическими нарушениями нижних конечностей следует подходить с особой осторожностью, помнить, что длительно незаживающие язвы могут быть следствием разнообразных ангиотрофоневрозов, протекающих с неконтролируемым болевым синдромом. Описанное клиническое наблюдение

заслуживает внимания не только из-за того, что эритромелалгия в целом нечасто встречается в практике врачей, но и из-за того, что у нашего пациента заболевание носит первичный характер и является наследственной формой, что встречается еще реже. Кроме того, сложность диагностики и лечения в этом случае заключается в сочетании классических проявлений заболевания с выраженными изменениями психики у ребенка, приведшими к аутоагрессии. Ведение данного пациента должно осуществляться различными специалистами под постоянным контролем психоневролога. ☺

## Литература / References

1. Smith LA, Allen EV. Erythromelalgia (erythromelalgia) of extremities: a syndrome characterized by redness, heat, and pain. *Am Heart J*. 1938;16:175–88.
2. Waxman SG, Dib-Hajj SD. Erythromelalgia: a hereditary pain syndrome enters the molecular era. *Ann Neurol*. 2005;57(6):785–8. doi: 10.1002/ana.20511.
3. Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, Fan J, Bu D, Liu B, Fan Z, Wu G, Jin J, Ding B, Zhu X, Shen Y. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelalgia. *J Med Genet*. 2004;41(3):171–4. doi: 10.1136/jmg.2003.012153.
4. Sandroni P, Davis MD, Harper CM, Rogers RS 3<sup>rd</sup>, Harper CM Jr, Rogers RS 3<sup>rd</sup>, O'Fallon WM, Rooke TW, Low PA. Neurophysiologic and vascular studies in erythromelalgia: a retrospective analysis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 1999;1(2):57–63.
5. Mork C, Asker CL, Salerud EG, Kvernebo K. Microvascular arteriovenous shunting is a probable pathogenetic mechanism in erythromelalgia. *J Invest Dermatol*. 2000;114(4):643–6.
6. Littleford RC, Khan F, Belch JJ. Impaired skin vasomotor reflexes in patients with erythromelalgia. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(5):507–12. doi: 10.1042/cs0960507.
7. Mørk C, Kalgaard OM, Kvernebo K. Impaired neurogenic control of skin perfusion in erythromelalgia. *J Invest Dermatol*. 2002;118(4):699–703.
8. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS 3<sup>rd</sup>, Rooke TW. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(3):330–6. doi: 10.1001/archderm.136.3.330.
9. Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, Low PA. Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch Dermatol*. 2003;139(10):1337–43. doi: 10.1001/archderm.139.10.1337.
10. Belch JJF. Temperature-associated vascular disorders: Raynaud's phenomenon and erythromelalgia. In: Tooke JE, Lowe GD, editors. *A textbook of vascular medicine*. London: Arnold; 1996. p. 329–52.
11. Herskovitz S, Loh F, Berger AR, Kucherov M. Erythromelalgia: association with hereditary sensory neuropathy and response to amitriptyline. *Neurology*. 1993;43(3 Pt 1):621–2.

# The angiotrophoneuroses. Erythromelalgia in a 11-year old child

Tamrazova O.B.<sup>1,2</sup> • Molochkov A.V.<sup>3</sup> • Koren'kova O.V.<sup>2</sup> • Novikov K.A.<sup>4</sup>

The article deals with angiotrophoneuroses, a large group of heterogenous disorders with an underlying dysfunction of vascular innervation. A current classification of vegetovascular neuroses, their triggers and clinical manifestations are described. The main attention is paid to a rare disease, erythromelalgia that is characterized by acute attacks of dilatation of small vessel of the extremities with associated severe pain, skin hyperemia and edema. We present a clinical case

of primary erythromelalgia in a 11-year old child. The complexity of diagnostics and treatment of the case were related to a combination of classical manifestation of the disease with advanced mental problems resulting in autoaggressive behavior.

**Key words:** angiotrophoneurosis, vegetovascular neuroses, erythromelalgia, child, clinical case

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-52-57

**Tamrazova O'l'ga B.** – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology, Postgraduate Medical Training Faculty<sup>1</sup>; Consultant Physician<sup>2</sup>

✉ 12/2–19 Marshala Novikova ul., Moscow, 123098, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 141 11 34. E-mail: anait\_tamrazova@mail.ru

**Molochkov Anton V.** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications<sup>3</sup>

**Koren'kova O'l'ga V.** – MD, Surgeon<sup>2</sup>

**Novikov Kirill A.** – MD, Dermatovenereologist<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6 Mikluho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashlyaeva Municipal Pediatric Clinical Hospital, Moscow; 28 Geroev Panflotvsev ul., Moscow, 125373, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>4</sup> Clinic of Active Longevity "The Beauty Institute In Arbat"; 8 Malyy Nikolopeskovskiy pereulok, Moscow, 119002, Russian Federation



# Особенности пролиферации и межклеточной адгезии в предраковых и злокачественных эпителиальных опухолях кожи

Хлебникова А.Н.<sup>1</sup> • Гуревич Л.Е.<sup>2</sup> • Селезнева Е.В.<sup>1</sup> • Обыденнова К.В.<sup>2</sup> • Седова Т.Г.<sup>3</sup> • Кунцевич Ж.С.<sup>2</sup>

**Хлебникова Альбина Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (903) 102 96 96.  
E-mail: alb9696@yandex.ru

**Гуревич Лариса Евсеевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>2</sup>

**Селезнева Елена Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>1</sup>

**Обыденнова Кристина Владимировна** – аспирант кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>

**Седова Татьяна Геннадьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии<sup>3</sup>

**Кунцевич Жанна Сергеевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>

**Актуальность.** Дифференциальная диагностика актинического кератоза, относящегося к предраковым заболеваниям кожи, и внутриэпидермального плоскоклеточного рака кожи, или болезни Боуэна, представляет в ряде случаев определенные трудности даже при проведении морфологического исследования. Изучение молекулярных особенностей предраковых состояний кожи позволит проводить более точную диагностику и оценку прогноза заболевания. **Цель** – изучение пролиферативной активности кератиноцитов и экспрессии Е-кадгерина на мембранах клеток при актиническом кератозе и болезни Боуэна, определение дифференциально-диагностических критериев. **Материал и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к Ki-67 и Е-кадгерину биопсийного материала пораженной кожи 23 больных актиническим кератозом и 10 пациентов с болезнью Боуэна. **Результаты.** При актиническом кератозе без очагов боуэнизации средний индекс пролиферации составил  $30,9 \pm 11,4\%$  (от 11,5 до 48,4%); при актиническом

кератозе с очагами боуэнизации –  $40,3 \pm 8,6\%$  (от 31 до 57,6%). При этом в обеих подгруппах экспрессия Е-кадгерина во всех случаях (100%) носила мембранный характер. При болезни Боуэна средний индекс пролиферации составил  $44,7 \pm 8,2\%$  (от 33,3 до 60%). В 48,2% клеток болезни Боуэна отмечали аномальные типы экспрессии Е-кадгерина (мембранно-редуцированный, мембранно-цитоплазматический, цитоплазматический). **Заключение.** Актинический кератоз и болезнь Боуэна представляют собой разные стадии развития одного и того же злокачественного процесса, отличающиеся по пролиферативной активности клеток и экспрессии Е-кадгерина, которые можно использовать в качестве дифференциально-диагностических маркеров.

**Ключевые слова:** актинический кератоз, болезнь Боуэна, белок пролиферации, Ki-67, адгезивные молекулы, Е-кадгерин, дифференциальная диагностика

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-58-63

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

**Н**а протяжении многих лет число злокачественных новообразований кожи возрастает [1]. С 1960 г. заболеваемость ими во всем мире ежегодно увеличивается на 4–8% и составляет около 3 млн вновь выявленных случаев в год [2]. Одним из наиболее значимых этиологических факторов считается избыточная инсоляция – частое пребывание на солнце в течение длительного времени

и повторяющиеся солнечные ожоги. Во многих случаях злокачественные эпителиальные опухоли кожи развиваются на фоне предшествующих дерматозов, таких как актинический кератоз и болезнь Боуэна.

Актинический кератоз – заболевание кожи, характеризующееся ограниченными плотными гиперкератотическими очагами на участках, подверженных воздействию солнечного



излучения. Вероятность возникновения плоскоклеточного рака в очагах актинического кератоза, по некоторым данным, оценивается от 0,85 до 10% на один очаг в год [3, 4, 5]. Как правило, плоскоклеточный рак, развившийся в местах актинического кератоза, протекает благоприятно, но в редких случаях может метастазировать.

Болезнь Боуэна – внутриэпидермальная форма плоскоклеточного рака (или плоскоклеточный рак *in situ*) в виде одиночной медленно растущей бляшки. Ее развитие чаще всего связывают с воздействием ультрафиолетового облучения, реже – с травматизацией кожи, контактом с мышьяком. В связи с этим рассматривают две формы заболевания: одна локализуется на открытых участках кожи (подверженных инсоляции), а другая – на закрытых. Течение болезни Боуэна неуклонно прогрессирующее, хотя в подавляющем большинстве случаев она остается раком *in situ* на протяжении всей жизни больного. Инвазивный плоскоклеточный рак кожи развивается на фоне болезни Боуэна с частотой от 5% [6] до 11% [7] случаев многолетнего существования патологии. Пока заболевание остается в интраэпидермальной стадии, метастазы не встречаются.

Дифференцировать актинический кератоз и болезнь Боуэна можно только на основании гистологического исследования. Так, при актиническом кератозе наблюдаются диспластические изменения эпидермиса, которые занимают не более чем  $\frac{2}{3}$  его толщины, иногда с проникновением эпидермальных тяжей в верхние отделы дермы [8]. Однако атипичные клетки могут распространяться на всю толщину эпидермиса – в таких случаях говорят о боуэноидном актиническом кератозе [8]. Болезнь Боуэна характеризуется резким утолщением эпидермиса, состоящего из укрупненных клеток, местами нагромождающихся друг на друга, с выраженным полиморфизмом и полихромазией, с акантоотическими разрастаниями до ретикулярного слоя дермы [9]. Проплиферация атипичных кератиноцитов, как и при боуэноидном актиническом кератозе, отмечается на всю толщину эпидермиса. Актинический кератоз с очагами боуэнизации и болезнь Боуэна различают по диспластическим изменениям кератиноцитов фолликулярного эпителия – признаку, присущему болезни Боуэна [10]. Кроме того, при боуэноидном актиническом кератозе в дерме всегда отмечают проявления солнечного эластоза. Однако, по мнению некоторых авторов, боуэноидный тип солнечного кератоза гистологически неотличим от болезни Боуэна и на этой стадии развития расценивается

как рак *in situ* [9, 11, 12]. Несмотря на атипичность кератиноцитов, характерную и для актинического кератоза, и для болезни Боуэна, признаков истинной инвазии не отмечается – граница между эпидермисом и дермой остается четкой.

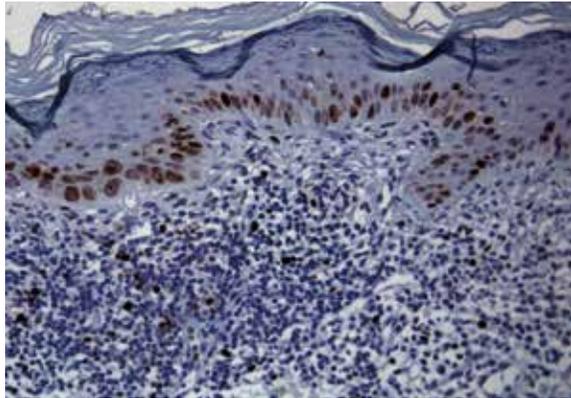
Особое значение во всех случаях имеет изучение экспрессии ряда клеточных маркеров, участвующих в механизмах развития злокачественных опухолей кожи, таких как онкобелки, связанные с межклеточной адгезией и пролиферацией. Известно несколько ядерных и мембранных антигенов, изменение экспрессии которых обусловлено пролиферативной активностью клеток. Один из наиболее изученных молекулярных биомаркеров – показатель пролиферативной активности Ki-67, антитела которого реагируют с пролиферирующими клетками. Если клетка не пролиферирует, такого взаимодействия не происходит. В норме, в здоровом эпидермисе, экспрессия Ki-67 отмечается только в базальном слое, а средний пролиферативный индекс, по разным данным, варьирует от 0,8 до 11% [13, 14, 15].

Архитектурная целостность эпидермиса обеспечивается кератинами и межклеточными молекулами адгезии – эпителиальными кадгеринами. E-кадгерин – кальций-зависимая адгезивная молекула, характерная для клеток эпителиальных тканей. Ее длинные экстрацеллюлярные участки формируют на поверхности клеток параллельные димеры, которые при контакте с молекулами E-кадгерина соседних кератиноцитов образуют прочные связи по типу молнии. Снижение межклеточной адгезии позволяет пораженным клеткам отщепляться от нормальных, что приводит к деструкции гистологических структур [16]. В норме в эпидермисе E-кадгерин выявляется в 100% клеток в виде равномерного мембранного окрашивания. Увеличение пролиферативной активности клеток и нарушение экспрессии E-кадгерина свидетельствуют о повышении инвазивной способности клеток.

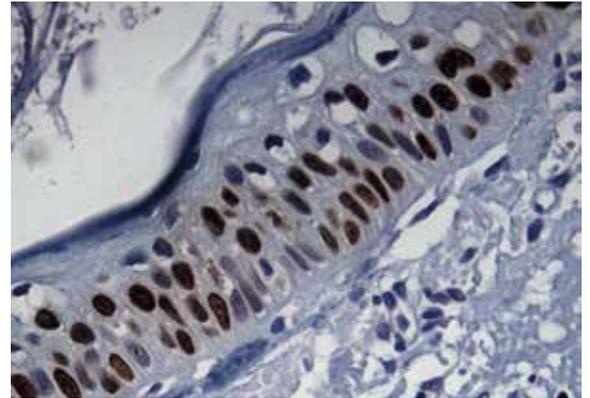
Целью настоящего исследования стало изучение пролиферативной активности кератиноцитов и экспрессии E-кадгерина в мембранах клеток при актиническом кератозе и болезни Боуэна, определение дифференциально-диагностических критериев.

## Материал и методы

В исследование был включен биопсийный материал пораженной кожи, взятый у 10 пациентов с болезнью Боуэна и 23 больных с актиническим кератозом, из которых в 4 случаях морфологически диагностировали боуэноидный актинический



**Рис. 1.** Экспрессия Ki-67 в базальном слое эпидермиса. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 200$



**Рис. 2.** Экспрессия Ki-67 в шиповатом слое эпидермиса. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 400$

кератоз. При этом очаги болезни Боуэна, из которых был взят биопсийный материал, располагались на открытых солнцу участках кожи. Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартному протоколу с моноклональными антителами к Ki-67 (разведение 1:75, компания Dako) и E-кадгерину (разведение 1:50, компания Novocastra). Индекс пролиферации Ki-67 определяли как среднее значение от числа меченых ядер на 100 учтенных, пролиферативная активность кератиноцитов оценивалась как низкая (до 30% меченых ядер на 100 учтенных), средняя (от 30 до 60% ядер) и высокая (более 60% ядер). Уровень экспрессии Ki-67 отмечали также в зависимости от его распределения в эпидермисе: в базальном и супрабазальном слоях, до зернистого слоя и на полную толщину эпидермиса.

По типу экспрессии E-кадгерина все клетки были разделены на две группы: с нормальной – мембранной – экспрессией и с аномальной – цитоплазматической, мембранно-редуцированной и мембранно-цитоплазматической – экспрессией адгезивных молекул.

Для статистической обработки данных использовались методы определения средней величины  $\pm$  среднее отклонение, t-критерий Стьюдента с поправкой для множественных значений.

### Результаты и обсуждение

По результатам иммуногистохимического исследования индекс пролиферации при актиническом кератозе без очагов боуэнизации варьировал от 11,5 до 48,4%. Средний индекс пролиферации составил  $30,9 \pm 11,4\%$ . Низкая пролиферативная активность клеток отмечалась в 12 (53%) случаях,

при этом экспрессия Ki-67 наблюдалась в базальном и супрабазальном слоях (рис. 1). Средняя пролиферативная активность регистрировалась в 11 (47%) случаях, а распределение Ki-67 визуализировалось до зернистого слоя эпидермиса (рис. 2). Случаев актинического кератоза с высокой пролиферативной активностью выявлено не было. Экспрессия E-кадгерина во всех препаратах (100% случаев) носила мембранный характер, то есть отмечалось равномерное распределение иммунореактивности по всей клеточной мембране.

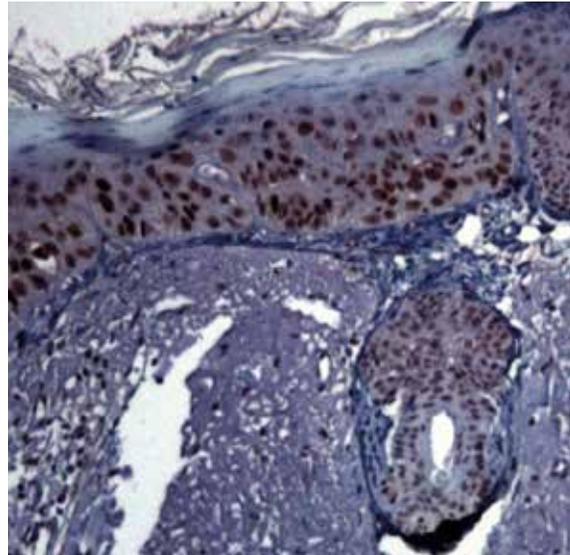
В группе боуэноидного актинического кератоза пролиферативный индекс варьировал от 31 до 57,6%. Средний индекс пролиферации составил  $40,3 \pm 8,6\%$ . Проллиферативная активность кератиноцитов во всех препаратах оценивалась как средняя (100% случаев), при этом распределение Ki-67 выявлялось преимущественно до зернистого слоя, местами – на всю толщину эпидермиса (рис. 3). Экспрессия E-кадгерина во всех препаратах (100% случаев) носила мембранный характер.

При иммуногистохимическом анализе биопсийных срезов болезни Боуэна индекс пролиферации колебался от 33,3 до 60%. Средний индекс пролиферации составил  $44,7 \pm 8,2\%$ . Во всех препаратах (100% случаев) отмечалась средняя пролиферативная активность клеток, при этом в 9 (90%) случаях экспрессия Ki-67 визуализировалась на полную толщину эпидермиса на всем его протяжении и только в 1 (10%) препарате распределение маркера выявлялось до зернистого слоя. Нормальный и аномальный типы экспрессии E-кадгерина определялись приблизительно в одинаковом количестве клеток и регистрировались в 51,8 и 48,2% кератиноцитов соответственно. При этом в группе с аномальным



типом экспрессии мембранно-редуцированное окрашивание (рис. 4) встречалось в 70,5% клеток, мембранно-цитоплазматическое (рис. 5) – в 20% и цитоплазматическое – в 9,5%.

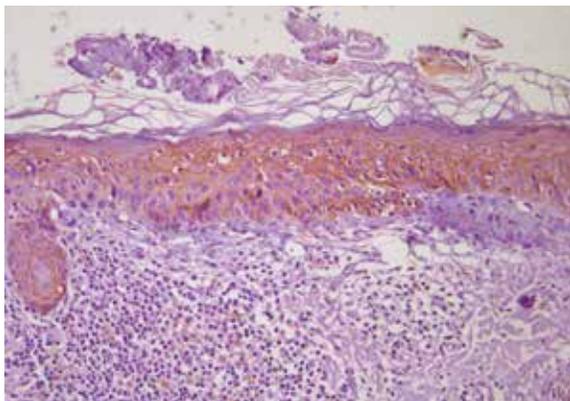
Таким образом, результаты проведенного иммуногистохимического исследования показали: при болезни Боуэна и боуэноидном актиническом кератозе отмечался более высокий пролиферативный статус по уровню экспрессии Ki-67 ( $45,07 \pm 6,5$  и  $40,3 \pm 8,6\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ), чем при актиническом кератозе без очагов боуэнизации ( $30,9 \pm 11,4\%$ ,  $p \leq 0,05$ ). Распределение Ki-67-позитивных клеток при актиническом кератозе выявлялось преимущественно в нижних отделах эпидермиса, тогда как при болезни Боуэна и боуэноидном актиническом кератозе – в нижних и верхних. Если при болезни Боуэна экспрессия Ki-67 на всю толщину эпидермиса наблюдалась в основном на всем его протяжении, то при боуэноидном актиническом кератозе – только локально. Аналогичная тенденция, свидетельствующая о повышении уровня пролиферативной активности клеток в злокачественных опухолях по сравнению с предраком, была отмечена ранее. Так, Е. Papadavid и соавт. при изучении индекса Ki-67 в клетках актинического кератоза, болезни Боуэна и плоскоклеточного рака кожи констатировали высокий индекс пролиферации (более 40%) в 50% случаев плоскоклеточного рака кожи и 53% – болезни Боуэна. Во всех случаях актинического кератоза индекс пролиферации был ниже и не превышал 40% [17]. Более высокую пролиферативную активность при боуэноидном актиническом кератозе (84,5%), по сравнению с другими типами актинического кератоза, подтверждают в своем



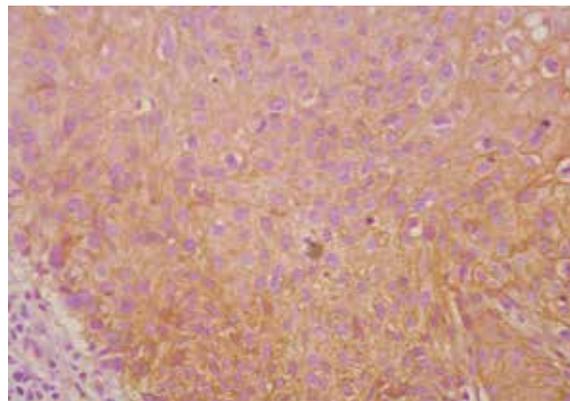
**Рис. 3.** Экспрессия Ki-67 во всех слоях эпидермиса. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 400$

исследовании Н. Ishida и соавт., которые изучали экспрессию ядерного антигена пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen – PCNA) при различных морфологических вариантах актинического кератоза. Уровень экспрессии PCNA при боуэноидном типе в нижних и верхних отделах эпидермиса составил 9,1 и 75,4% соответственно [12], в то время как при болезни Боуэна индекс пролиферации оказался примерно одинаковым и в нижних, и в верхних слоях эпидермиса [15].

В нормальном эпидермисе Е-кадгерин интенсивно экспрессируется на мембране в базальном и шиповатом слоях эпидермиса. Аналогичную экспрессию наблюдали на мембране клеток доброкачественных эпителиальных новообразований (себорейный кератоз, вульгарные бородавки),



**Рис. 4.** Мембранно-редуцированная экспрессия Е-кадгерина. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 200$



**Рис. 5.** Мембранно-цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина. Иммуногистохимическая реакция, пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска – диаминобензидин, гематоксилин Майера.  $\times 400$



а также при актиническом кератозе и болезни Боуэна [18]. В нашем исследовании в 100% клеток актинического кератоза и боуэноидного актинического кератоза наблюдали мембранную экспрессию E-кадгерина, что свидетельствует об отсутствии нарушения межклеточного взаимодействия. В то же время в 70,5% клеток болезни Боуэна мы отмечали аномальный, преимущественно мембранно-редуцированный характер экспрессии E-кадгерина. Это согласуется с данными E. Papadavid и соавт., которые в 80% случаев болезни Боуэна констатировали аномальную экспрессию E-кадгерина [17]. Аналогичные нарушения адгезии они наблюдали в 81% случаев плоскоклеточного рака [17]. Следует подчеркнуть, что аномальную экспрессию E-кадгерина в данном исследовании отмечали и в 26% случаев актинического кератоза, хотя в бородавках было только мембранное окрашивание [17].

### Заключение

Полученные данные указывают на то, что актинический кератоз, боуэноидный актинический кератоз и болезнь Боуэна представляют собой разные стадии развития одного и того же злокачественного процесса. Преобладание низкой пролиферативной активности, экспрессия Ki-67

в нижних отделах эпидермиса и сохранение адгезионного взаимодействия между клетками при актиническом кератозе указывают на начальные стадии процесса и его низкий инвазивный потенциал. Напротив, при болезни Боуэна отмечают преимущественно средняя пролиферативная активность клеток, распределение пролиферирующих клеток на полную толщину эпидермиса на всем его протяжении, а также наличие аномальных типов экспрессии адгезионных молекул, что подтверждает более неблагоприятный прогноз и, как следствие, более частую трансформацию в инвазивный плоскоклеточный рак. Промежуточное положение между актиническим кератозом и болезнью Боуэна занимает боуэноидный актинический кератоз, при котором адгезионное взаимодействие между клетками остается в норме, однако определяются средняя пролиферативная активность кератиноцитов и локализация делящихся клеток до зернистого слоя эпидермиса, а также местами на всю его толщину. Аномальная экспрессия E-кадгерина при болезни Боуэна может быть использована в качестве критерия дифференциальной диагностики при сомнительных случаях актинического кератоза, как правило, имеющего третью степень дисплазии эпидермиса. ☺

### Литература

1. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol.* 1995;22(11):853–7.
2. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, Chen GJ. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(3):425–9.
3. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115(6):649–55.
4. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795–7.
5. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991;127(7):1029–31.
6. McCabe M, Nowak M, Maguire D, Robertson P. Immunosuppression by human skin cancers. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1984;62 (Pt 5):539–45.
7. Молочков ВА. Плоскоклеточный рак кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 1997;(6):44–8.
8. Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol.* 2005;4(4):462–7.
9. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, eds. *Lever's Histopathology of the Skin.* 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 645 p.
10. Bagazgoitia L, Cuevas J, Juarranz A. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis, bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):228–30. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03337.x.
11. Hashimoto K, Mehregan AH. *Tumors of the epidermis.* Stoneham: Butterworth; 1990.
12. Ishida H, Kumakiri M, Ueda K, Lao LM, Yanagihara M, Asamoto K, Imamura Y, Noriki S, Fukuda M. Comparative histochemical study of Bowen's disease and actinic keratosis: preserved normal basal cells in Bowen's disease. *Eur J Histochem.* 2001;45(2):177–90.
13. Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE, Li KT, Arain S, Barr RJ, Hite P, Sun JD, Meyskens FL Jr. Nuclear morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged, and nonexposed skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):1996–2002.
14. Tilli CM, Ramaekers FC, Broers JL, Hutchison CJ, Neumann HA. Lamin expression in normal human skin, actinic keratosis, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):102–9.
15. Talghini S, Halimi M, Baybordi H. Expression of p 27, Ki 67, p 53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen disease. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2009;12(12):929–33. doi: 10.3923/pjbs.2009.929.933.
16. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Fogel M, Trau H, Huszar M. Expression of e-cadherin and beta-catenin in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursors. *Am J Dermatopathol.* 2004;26(5):372–8.
17. Papadavid E, Pignatelli M, Zakynthinos S, Krausz T, Chu AC. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta-, and gamma-) complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours. *J Pathol.* 2002;196(2):154–62.
18. Fuller LC, Allen MH, Montesu M, Barker JN, Macdonald DM. Expression of E-cadherin in human epidermal non-melanoma cutaneous tumours. *Br J Dermatol.* 1996;134(1):28–32.



## References

- Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol*. 1995;22(11):853–7.
- Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, Chen GJ. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(3):425–9.
- Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986;115(6):649–55.
- Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988;1(8589):795–7.
- Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol*. 1991;127(7):1029–31.
- McCabe M, Nowak M, Maguire D, Robertson P. Immunosuppression by human skin cancers. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1984;62(Pt 5):539–45.
- Molochkov VA. Ploskokletochnyy rak kozhi [Squamous cell carcinoma]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1997;(6):44–8 (in Russian).
- Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol*. 2005;4(4):462–7.
- Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 645 p.
- Bagazgoitia L, Cuevas J, Juarranz A. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis, bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(2):228–30. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03337.x.
- Hashimoto K, Mehregan AH. *Tumors of the epidermis*. Stoneham: Butterworth; 1990.
- Ishida H, Kumakiri M, Ueda K, Lao LM, Yanagihara M, Asamoto K, Imamura Y, Noriki S, Fukuda M. Comparative histochemical study of Bowen's disease and actinic keratosis: preserved normal basal cells in Bowen's disease. *Eur J Histochem*. 2001;45(2):177–90.
- Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE, Li KT, Arain S, Barr RJ, Hite P, Sun JD, Meyskens FL Jr. Nuclear morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged, and nonexposed skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):1996–2002.
- Tilli CM, Ramaekers FC, Broers JL, Hutchison CJ, Neumann HA. Lamin expression in normal human skin, actinic keratosis, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):102–9.
- Talghini S, Halimi M, Baybordi H. Expression of p 27, Ki 67, p 53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen disease. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2009;12(12):929–33. doi: 10.3923/pjbs.2009.929.933.
- Lyakhovitsky A, Barzilai A, Fogel M, Trau H, Huszar M. Expression of e-cadherin and beta-catenin in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursors. *Am J Dermatopathol*. 2004;26(5):372–8.
- Papadavid E, Pignatelli M, Zakyntinos S, Krausz T, Chu AC. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta-, and gamma-) complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours. *J Pathol*. 2002;196(2):154–62.
- Fuller LC, Allen MH, Montesu M, Barker JN, Macdonald DM. Expression of E-cadherin in human epidermal non-melanoma cutaneous tumours. *Br J Dermatol*. 1996;134(1):28–32.

# Characteristics of proliferation and intercellular adhesion in pre-cancerous and malignant epithelial skin tumors

Khlebnikova A.N.<sup>1</sup> • Gurevich L.E.<sup>2</sup> • Selezneva E.V.<sup>1</sup> • Obydenova K.V.<sup>2</sup> • Sedova T.G.<sup>3</sup> • Kuntsevich Zh.S.<sup>2</sup>

**Background:** Differential diagnostics between actinic keratosis which is one of pre-cancerous skin diseases, and intra-epidermal squamous cell skin cancer (or Bowen's disease) could be difficult in some cases even with morphological examination. The study on molecular characteristics of pre-cancerous skin disorders would allow for more accurate diagnostics and assessment of prognosis. **Aim:** To study proliferative activity of keratinocytes and E-cadherin expression on cell membranes in actinic keratosis and in Bowen's disease, with identification of differential diagnostic criteria. **Materials and methods:** We performed an immunohistochemistry study with anti-Ki-67 and anti-E-cadherin monoclonal antibodies in skin biopsies of 23 patients with actinic keratosis and 10 patients with Bowen's disease. **Results:** The mean proliferation index in actinic keratosis without the bowen-like loci was  $30.9 \pm 11.4\%$  (range,

from 11.5 to 48.4%), and in actinic keratosis with the bowen-like loci,  $40.3 \pm 8.6\%$  (range, from 31 to 57.6%). In both groups, E-cadherin expression in all cases (100%) was located in cell membranes. The mean proliferation index in Bowen's disease was  $44.7 \pm 8.2\%$  (range, from 33.3 to 60%). In 48.2% of Bowen cells, abnormal type of E-cadherin expression (reduced membranous, membranous and cytoplasmic and cytoplasmic only). **Conclusion:** Actinic keratosis and Bowen's disease represent different stages of one and the same malignant process that have different proliferative cell activity and E-cadherin expression, which could be used as differential diagnostic markers.

**Key words:** actinic keratosis, Bowen's disease, proliferative protein, Ki-67, adhesion molecules, E-cadherin, diagnosis differential

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-58-63

**Khlebnikova Al'bina N.** – MD, PhD, Professor, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>1</sup>

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 102 96 96. E-mail: alb9696@yandex.ru

**Gurevich Larisa E.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>2</sup>

**Selezneva Elena V.** – MD, PhD, Assistant, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>1</sup>

**Obydenova Kristina V.** – MD, PhD Student, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>2</sup>

**Sedova Tat'yana G.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatology and Venereology<sup>3</sup>

**Kuntsevich Zhanna S.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

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

<sup>3</sup>Perm State Medical Academy named after academician E.A.Vagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation



# Фотодинамическая терапия типичной и атипичной кератоакантомы

Молочкова Ю.В.<sup>1</sup> • Кунцевич Ж.С.<sup>1</sup> • Сухова Т.Е.<sup>1</sup> • Дибирова С.Д.<sup>1,2</sup> • Галкин В.Н.<sup>3</sup> • Иванов С.А.<sup>3</sup> • Романко Ю.С.<sup>2,3</sup>

**Молочкова Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 554 25 44.  
E-mail: yulia-molochkova@yandex.ru

**Кунцевич Жанна Сергеевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Сухова Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Дибирова Салимат Дибирмагомедовна** – аспирант кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>2</sup>

**Галкин Всеволод Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>3</sup>

**Иванов Сергей Анатольевич** – д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе<sup>3</sup>

**Романко Юрий Сергеевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и радиотерапии Института профессионального образования<sup>2</sup>, руководитель научно-организационного отдела<sup>3</sup>

**Актуальность.** Показана клиническая эффективность метода фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении кератоакантомы. Однако опубликованные данные немногочисленны и противоречивы, не определены способы введения фотосенсибилизатора, дозы излучения в зависимости от формы кератоакантомы. **Цель** – разработка дифференцированных подходов к ФДТ при типичной и атипичной кератоакантоме путем варьирования плотности световой энергии при применении фотосенсибилизатора хлоринового ряда. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 36 больных с цитологически и/или гистологически подтвержденными солитарными кератоакантомами: 22 пациента с типичными и 14 с атипичными. У 12 больных диагностированы стойкие кератоакантомы, у 1 – гигантская и у 1 – центробежная кератоакантома. Каждому пациенту проводился 1 сеанс ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора Радахлорина в объеме 0,75 мл на 1 см<sup>3</sup>. Источником лазерного излучения служил медицинский лазерный аппарат ЛАМИ (длина волны излучения – 662 ± 3 нм, мощность излучения на конце световода – 2 Вт). Плотность поглощенной световой энергии составляла при типичных кератоакантомах 50 Дж/см<sup>2</sup>, при атипичных – 300 Дж/см<sup>2</sup>. **Результаты.** После

проведенного лечения у 32 (89%) пациентов опухоль полностью регрессировала в сроки до 1 месяца (26 ± 1,3 дня), у 4 пациентов (в каждом случае – с атипичными кератоакантомами) новообразование не регрессировало в течение 1 месяца и было удалено хирургически с захватом 3 мм видимо здоровой кожи. На месте бывшей опухоли оставался участок рубцовой атрофии (26 случаев, у 4 больных – с гиперпигментацией) или нормотрофический рубец (10 случаев), вполне приемлемые в косметическом отношении. В сроки наблюдения до 2 лет в каждом из 36 случаев не отмечено развития рецидивов. **Заключение.** Разработан эффективный метод дифференцированного подхода к ФДТ типичных и атипичных кератоакантом, основанный на 1 сеансе ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина в дозе 0,75 мг/см<sup>3</sup> опухоли при интенсивности облучения 0,39 Вт/см<sup>2</sup>. При этом плотность световой дозы при типичных кератоакантомах составляет 50 Дж/см<sup>2</sup>, при атипичных – 300 Дж/см<sup>2</sup>.

**Ключевые слова:** опухоли кожи, типичная кератоакантома, атипичная кератоакантома, плоскоклеточный рак кожи, фотосенсибилизатор, лазерное излучение, фотодинамическая терапия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-64-70

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

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

<sup>3</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, 10, Российская Федерация



**М**етод фотодинамической терапии (ФДТ) основан на способности определенных химических препаратов – фотосенсибилизаторов – накапливаться в опухолевой ткани и под действием кванта света определенной длины волны вызывать фотохимическую реакцию, приводящую к избирательной резорбции опухоли [1]. Фотодинамическое воздействие на ткани уникально, так как вызывает некроз и апоптоз опухолевых клеток без повреждения коллагеновых структур, служащих каркасом для репаративных процессов, что обеспечивает хорошие косметические результаты лечения [2, 3].

Клиническая эффективность ФДТ при опухолях кожи зависит от концентрации фотосенсибилизатора в ткани, поглощенной дозы световой энергии и уровня оксигенации ткани [4]. Фотосенсибилизаторы применяют системно и местно (аппликационно или интерстициально). Системная ФДТ достаточно эффективна, но характеризуется выраженным болевым синдромом, а также кожной фоточувствительностью от 2 дней до 4–8 недель вследствие длительной кумуляции препарата в организме, что требует защиты пациента в течение этого времени от прямого солнечного света и, таким образом, существенно ограничивает широкое использование метода. Более перспективна ФДТ с местным (аппликационным, внутриочаговым) введением фотосенсибилизатора. Благодаря адресной дозировке препарата в очаг увеличивается его доза в опухолевой ткани, повышается эффективность лечения в отношении как ближайших, так и отдаленных результатов при хорошем косметическом эффекте и предотвращении кожной фототоксичности. Все это позволяет проводить лечение амбулаторно.

В связи с иммуностропным эффектом ФДТ применяется при остроконечных кондиломах [5]. Клиническая эффективность этого метода также отмечена в лечении и профилактике рецидивов такой иммуногенной опухоли кожи, как кератоакантома. Так, C.S. Souza и соавт. сообщали об успешном лечении ее атипичной центробежной формы методом ФДТ с использованием системного фотосенсибилизатора [6], а S. Radakovic-Fijan и соавт. – об эффективном применении ФДТ с местным введением фотосенсибилизатора у 4 больных с атипичными (гигантскими) кератоакантомами [7]. Эти публикации представляют интерес, поскольку атипичные кератоакантомы в отличие от типичных длительно персистируют, редко инволюцируя спонтанно, и в 19% случаев

трансформируются в плоскоклеточный рак [8]. Вместе с тем сообщения об эффективности ФДТ при атипичных кератоакантомах немногочисленны и основаны лишь на отдельных наблюдениях.

Целью нашего исследования была разработка дифференцированного подхода к ФДТ при типичной и атипичной кератоакантоме путем варьирования плотности световой энергии при применении фотосенсибилизатора хлоринового ряда.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 36 больных с цитологически и/или гистологически подтвержденными солитарными кератоакантомами: 22 пациента с типичными и 14 с атипичными. У 12 больных диагностировали стойкие кератоакантомы, у 1 – гигантскую и у 1 – центробежную формы. Каждому пациенту проводился один сеанс ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора хлоринового ряда (препарат Радахлорин) в объеме 0,75 мл на 1 см<sup>3</sup>.

Перед сеансом ФДТ больному проводилась инфльтрационная анестезия 2% раствором лидокаина. Источником лазерного излучения служил медицинский лазерный аппарат ЛАМИ (длина волны излучения –  $662 \pm 3$  нм, мощность излучения на конце световода – 2 Вт). Световую энергию подводили перпендикулярно поверхности опухоли, площадь светового пятна охватывала всю поверхность новообразования и 0,7–1 см окружающей видимо здоровой кожи в соответствии с принципами абластики. В зависимости от размера опухоли облучение вели одним или несколькими полями диаметром до 3 см, интенсивность лазерного облучения, или плотность мощности, составляла в среднем 0,39 Вт/см<sup>2</sup>. Плотность поглощенной световой энергии составляла при типичных кератоакантомах 50 Дж/см<sup>2</sup>, при атипичных – 300 Дж/см<sup>2</sup>. Больные получали 1 сеанс ФДТ. После ФДТ пациентам назначались антиоксиданты (витамины С, А, Е, бета-каротин), очаги деструкции обрабатывались 5% раствором перманганата калия, мазью Левомеколь, а окружающая здоровая кожа – 20% раствором этилового спирта. В случае развития вторичной инфекции назначался доксициклин (внутри по 0,1 г 2 раза в день в течение 7 дней).

## Результаты

После проведенного лечения у 32 (89%) больных опухоль полностью регрессировала в сроки до 1 месяца ( $26 \pm 1,3$  дня), у 4 пациентов (в каждом случае – с атипичными кератоакантомами)



**Рис. 1.** Больная Т. 65 лет. Типичная кератоакантома на коже в области левой щеки с центральной псевдоязвой, заполненной коричнево-желтыми роговыми массами, и валикообразной зоной с телеангиэктазиями до лечения (А), через 3 недели (Б) и через 5 месяцев (В) после проведения одного сеанса фотодинамической терапии

новообразование не регрессировало в течение 1 месяца и было удалено хирургически с захватом 3 мм видимо здоровой кожи. На месте бывшей опухоли оставался участок рубцовой атрофии (26 случаев, у 4 пациентов – с гиперпигментацией) или нормотрофический рубец (10 случаев), вполне приемлемые в косметическом отношении. В сроки наблюдения до 2 лет в каждом из 36 случаев не отмечено развития рецидивов.

#### Клиническое наблюдение 1

Больная Т., 65 лет, обратилась с жалобами на новообразование на левой щеке. Больна 2,5 месяца. Не лечилась.

При осмотре: в области левой щеки – куполообразный узел плотно-эластической консистенции, размером  $1,8 \times 1,5 \times 0,6$  см с центральной псевдоязвой, заполненной коричнево-желтыми роговыми массами, легко удаляемыми с ее поверхности пинцетом, без признаков кровоточивости. По периферии узла – валикообразная зона, покрытая растянутым эпителием розового цвета с телеангиэктазиями (рис. 1А). Периферические лимфатические узлы не увеличены.

После проведения цитологического исследования установлен диагноз типичной кератоакантомы левой щеки.

Пациентка получила 1 сеанс ФДТ с использованием внутриочагового введения Радахлорина в дозе  $0,75 \text{ мг/см}^3$  опухоли; интенсивность лазерного облучения составила  $0,39 \text{ Вт/см}^2$ , мощность световой дозы облучения –  $50 \text{ Дж/см}^2$ . Перед лечением проводили инфильтрационную анестезию – 4 мл 2% раствора лидокаина. Переносимость лечения была удовлетворительной, без побочных эффектов и осложнений. С целью

профилактики вторичной инфекции кожа в месте облучения обрабатывалась 5% водным раствором перманганата калия (4 раза в день в течение 7 дней).

Сразу после сеанса ФДТ мы не наблюдали геморрагического некроза опухоли и выделений с ее поверхности геморрагического экссудата, как при подведении к опухолям энергии плотностью  $200\text{--}300 \text{ Дж/см}^2$ , опухоль оставалась без достаточно значимых изменений. Отмечался медленный регресс опухоли. Лишь на 21-е сутки после лечения размер типичной кератоакантомы уменьшился до  $1,3 \times 1,1 \times 0,6$  см (рис. 1Б). Впоследствии сформировался вполне приемлемый в косметическом отношении участок рубцовой атрофии. Через 2 года рецидива кератоакантомы не было (рис. 1В).

#### Клиническое наблюдение 2

Больная Н., 59 лет, обратилась с жалобой на безболезненный узел на большом пальце правой кисти. Больна около 3 месяцев. Не лечилась.

При осмотре: на латеральной поверхности проксимальной трети большого пальца правой кисти – куполообразный узел размером  $2,2 \times 1,8 \times 0,5$  см с центральной псевдоязвой, покрытой желто-коричневыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной, шириной 6–8 мм, покрытой растянутым эпителием с телеангиэктазиями (рис. 2А).

После проведения цитологического исследования установлен диагноз гигантской кератоакантомы правой кисти.

Пациентка получила 1 сеанс ФДТ с использованием внутриочагового введения Радахлорина в дозе  $0,75 \text{ мг/см}^3$  опухоли; интенсивность лазерного



**Рис. 2.** Больная Н. 59 лет. Гигантская кератоакантома большого пальца правой кисти с центральной псевдоязвой, заполненной коричнево-желтыми роговыми массами, и валикообразной зоной с телеангиэктазиями до лечения (А) и через 4 месяца после проведения одного сеанса фотодинамической терапии (Б)

облучения составила  $0,39 \text{ Вт/см}^2$ , мощность световой дозы облучения –  $50 \text{ Дж/см}^2$ . Перед лечением проводили инфильтрационную анестезию – 4 мл 2% раствора лидокаина. Переносимость лечения была удовлетворительной, без побочных эффектов и осложнений. С целью профилактики вторичной инфекции кожа в месте облучения обрабатывалась 5% водным раствором перманганата калия (4 раза в день в течение 7 дней).

Сразу после сеанса ФДТ мы не наблюдали геморрагического некроза опухоли и выделений с ее поверхности геморрагического экссудата, как при подведении к опухолям энергии плотностью  $200\text{--}300 \text{ Дж/см}^2$ , опухоль оставалась без достаточно значимых изменений. Отмечался медленный регресс опухоли. Лишь на 21-е сутки после лечения размер кератоакантомы уменьшился до  $1,1 \times 0,9 \times 0,4 \text{ см}$ . Впоследствии сформировался вполне приемлемый в косметическом отношении участок рубцовой атрофии. Через 1 год рецидива кератоакантомы не было (рис. 2Б).

### Клиническое наблюдение 3

Больная С., 56 лет, находилась в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом стойкой кератоакантомы лба.

Больна около 3,5 месяцев, когда впервые на ранее неизменной коже лба отметила появление узелка размером с булавочную головку, который постепенно увеличивался в размере. Субъективно пациентка ощущала незначительную болезненность при активных мимических движениях. За 2 месяца новообразование увеличилось до 1,8 см в диаметре, и в его центральной

части сформировалась массивная корка. Через 3 месяца рост очага поражения прекратился.

При осмотре: в области лба с левой стороны – куполообразный узел размером  $1,8 \times 1,8 \times 0,5 \text{ см}$  с четкими границами. В центре его – псевдоязва, покрытая светло-коричневыми роговыми массами, по периферии – валикообразная зона, покрытая растянутой кожей телесной окраски с телеангиэктазиями (рис. 3А). Периферические лимфатические узлы не увеличены.

После проведения цитологического исследования большой установлен диагноз стойкой кератоакантомы лба.

Пациентка получила 1 сеанс ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина в дозе  $0,75 \text{ мл/см}^3$  опухоли, при следующих параметрах лазерного облучения: интенсивность облучения составила  $0,39 \text{ Вт/см}^2$ , плотность дозы облучения –  $300 \text{ Дж/см}^2$ . Перед лечением использовалась инфильтрационная анестезия в виде 4 мл 2% раствора лидокаина.

Сразу после сеанса ФДТ за счет фотохимического воздействия произошел геморрагический некроз: опухоль изменила цвет на темно-фиолетовый, отмечалось выделение геморрагического экссудата с ее поверхности. На 2-е сутки вокруг новообразования отчетливо определялись два кольцевидных участка: примыкающий к основанию опухоли участок кожи шириной 1 см с бледно-цианотичной окраской и кнаружи от него участок воспалительной гиперемии шириной 1,5 см. Экссудация и темно-фиолетовая окраска очага сохранялись 3 суток, на 4-е сутки на поверхности очага сформировалась плотная геморрагическая корка, начался регресс кератоакантомы с ее уменьшением до  $0,8 \times 0,7 \times 0,3 \text{ см}$ . На 9-е сутки некротизированный



**Рис. 3.** Больная С. 56 лет. Гигантская кератоакантома лба с центральной псевдодязвой, заполненной роговыми массами, и валикообразной зоной с телеангиэктазиями до лечения (А); рубцовая атрофия, сформировавшаяся через 2 недели после проведения одного сеанса фотодинамической терапии (Б)

очаг отторгся, на его месте осталась эрозивная поверхность. Через 2 недели сформировалась удовлетворительная в косметическом отношении рубцовая атрофия (рис. 3Б).

### Обсуждение

Ряд авторов обращают внимание на иммуномодулирующее действие ФДТ [9–12]. С иммуномодулирующей также связана эрадикация вируса папилломы человека при лечении больших остроконечными кондиломами [5]. Примечательно, что хирургический и другие методы удаления остроконечных кондилом не устраняли длительной персистенции вирусной ДНК в близлежащих клинически и гистологически здоровых тканях [13]. Ни один из методов лечения не предотвращал развития рецидива [14].

Высокая иммуногенность кератоакантомы была подтверждена многими исследователями [15–17]. Установлено, что более выраженные иммунные нарушения имеют место при атипичных кератоакантомах, тогда как при типичных они не столь существенны и не препятствуют спонтанной инволюции этой опухоли [15, 18, 19].

В связи с этим при лечении кератоакантом мы проводили 1 сеанс ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина в дозе  $0,75 \text{ мг/см}^3$  опухоли и интенсивностью облучения  $0,39 \text{ Вт/см}^2$ . В случае типичных кератоакантом плотность световой дозы составляла  $50 \text{ Дж/см}^2$ , а при атипичных кератоакантомах плотность дозы облучения увеличивали до  $300 \text{ Дж/см}^2$ .

Следует еще раз подчеркнуть, что в лечении больных типичными кератоакантомами один сеанс ФДТ в указанном режиме был эффективным в каждом из 22 случаев. При ФДТ 14 больных атипичными кератоакантомами клиническое выздоровление с отсутствием рецидивов в сроки от 6 месяцев до 2 лет отмечено в 10 (71%) случаях, что значительно выше, чем при наблюдаемом нами ранее спонтанном регрессе 95 атипичных солитарных кератоакантом, имевшем место только в 30 (32,3%) случаях ( $p < 0,01$ ), причем спонтанный регресс опухолей происходил в сроки от 5 месяцев до 2–5 лет (и даже через 11 лет) после начала болезни (в среднем через  $20,33 \pm 3,7$  недели), то есть значительно позже, чем после ФДТ ( $17,2 \pm 1,3$  дня) ( $p < 0,01$ ) [15]. Важно также отметить, что оставшиеся после ФДТ участки рубцовой атрофии и рубцы были косметически приемлемыми, тогда как после спонтанного регресса атипичных кератоакантом (в первую очередь гигантских) часто требовалась косметическая коррекция (в 5 случаях она проводилась с кожной пластикой).

Кроме того, отсутствие рецидивов в сроки наблюдения до 2 лет после хирургического удаления (с захватом 3 мм видимо здоровой кожи) и проведения ФДТ с использованием Радахлорина подтверждает возможность использования такого режима ФДТ не только в лечении типичных и атипичных кератоакантом, но и для профилактики рецидивов атипичных кератоакантом после хирургического удаления опухоли.



## Заключение

Нами разработан эффективный метод дифференцированного подхода к ФДТ типичных и атипичных кератоакантом. Он основан на одном сеансе ФДТ с внутриочаговым введением

Радахлорина в дозе 0,75 мг/см<sup>3</sup> опухоли при интенсивности облучения 0,39 Вт/см<sup>2</sup>. При этом плотность световой дозы при типичных кератоакантомах составляет 50 Дж/см<sup>2</sup>, а при атипичных – 300 Дж/см<sup>2</sup>. ©

## Литература

1. Голдман МП, ред. Фотодинамическая терапия. Пер. с англ. М.: Рид Элсивер, Практическая Медицина; 2010. 196 с.
2. Каплан МА, Капинус ВН, Попучиев ВВ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спищенко ИС, Шубина АМ, Боргуль ОВ, Горанская ЕВ. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. Радиация и риск. 2013;22(3):115–23.
3. Zeitouni NC, Oseroff A, Najarian DJ. Photodynamic therapy. In: MacFarlane DF, editor. Skin cancer management: a practical approach. New York: Springer; 2010. p. 41–56. doi: 10.1007/978-0-387-88495-04.
4. Stranadko EPh, Titova VA, Riabov MV, Petrovski VYu. Photodynamic therapy as an optimal technique for treating lower lip cancer. Photodynamic therapy and photodiagnosis. 2010;7(Suppl I):18.
5. Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. Br J Dermatol. 2011;164(2):448–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10089.x.
6. Souza CS, Felício LB, Arruda D, Ferreira J, Kurachi C, Bagnato VS. Systemic photodynamic therapy as an option for keratoacanthoma centrifugum marginatum treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(1):101–2. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02744.x.
7. Radakovic-Fijan S, Hönigsman H, Tanew A. Efficacy of topical photodynamic therapy of a giant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation. Br J Dermatol. 1999;141(5):936–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.03180.x.
8. Молочков ВА, Ильин ИИ, Беренбейн БА, Долгушин ИИ, Коган МГ. Кератоакантома. Свердловск: Уральский университет; 1991. 124 с.
9. van Duijnhoven FH, Aalbers RI, Rovers JP, Terpstra OT, Kuppen PJ. The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review. Immunobiology. 2003;207(2):105–13. doi: 10.1078/0171-2985-00221.
10. Hayami J, Okamoto H, Sugihara A, Horio T. Immunosuppressive effects of photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid. J Dermatol. 2007;34(5):320–7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00280.x.
11. Qiang YG, Yow CM, Huang Z. Combination of photodynamic therapy and immunomodulation: current status and future trends. Med Res Rev. 2008;28(4):632–44. doi: 10.1002/med.20121.
12. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. Br J Dermatol. 2008;159(6):1245–66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08882.x.
13. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. N Engl J Med. 1985;313(13):784–8. doi: 10.1056/NEJM198509263131304.
14. Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. Dermatology. 2006;213(3):218–23. doi: 10.1159/000095039.
15. Молочков ВА, Казанцева ИА, Кунцевич ЖС, Бочкарева ЕВ. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак. М.: БИНОМ; 2006. 176 с.
16. Lowes MA, Bishop GA, Cooke BE, Barnetson RS, Halliday GM. Keratoacanthomas have an immunosuppressive cytokine environment of increased IL-10 and decreased GM-CSF compared to squamous cell carcinomas. Br J Cancer. 1999;80(10):1501–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6690552.
17. Jacobsson S, Linell F, Rausing A. Florid keratoacanthomas in a kidney transplant recipient. Case report. Scand J Plast Reconstr Surg. 1974;8(3):243–6.
18. Blitstein-Willinger E, Haas N, Nürnberger F, Stüttgen G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate. Br J Dermatol. 1986;114(1):109–16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02785.x.
19. Claudy A, Thivolet J. Multiple keratoacanthomas: association with deficient cell mediated immunity. Br J Dermatol. 1975;93(5):593–5. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb02255.x.

## References

1. Goldman MP, editor. Photodynamic therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
2. Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul' OV, Goranskaya EV. Fotodinamicheskaya terapiya: rezul'taty i perspektivy [Photodynamic therapy: results and prospects]. Radiatsiya i risk. 2013;22(3):115–23 (in Russian).
3. Zeitouni NC, Oseroff A, Najarian DJ. Photodynamic therapy. In: MacFarlane DF, editor. Skin cancer management: a practical approach. New York: Springer; 2010. p. 41–56. doi: 10.1007/978-0-387-88495-04.
4. Stranadko EPh, Titova VA, Riabov MV, Petrovski VYu. Photodynamic therapy as an optimal technique for treating lower lip cancer. Photodynamic therapy and photodiagnosis. 2010;7(Suppl I):18.
5. Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. Br J Dermatol. 2011;164(2):448–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10089.x.
6. Souza CS, Felício LB, Arruda D, Ferreira J, Kurachi C, Bagnato VS. Systemic photodynamic therapy as an option for keratoacanthoma centrifugum marginatum treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(1):101–2. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02744.x.
7. Radakovic-Fijan S, Hönigsman H, Tanew A. Efficacy of topical photodynamic therapy of a giant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation. Br J Dermatol. 1999;141(5):936–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.03180.x.
8. Molochkov VA, Il'in II, Berenbeyn BA, Dolgushin II, Kogan MG. Keratoakantoma [Keratoacanthoma]. Sverdlovsk: Ural'skiy universitet; 1991. 124 p. (in Russian).
9. van Duijnhoven FH, Aalbers RI, Rovers JP, Terpstra OT, Kuppen PJ. The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review. Immunobiology. 2003;207(2):105–13. doi: 10.1078/0171-2985-00221.
10. Hayami J, Okamoto H, Sugihara A, Horio T. Immunosuppressive effects of photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid. J Dermatol. 2007;34(5):320–7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00280.x.



11. Qiang YG, Yow CM, Huang Z. Combination of photodynamic therapy and immunomodulation: current status and future trends. *Med Res Rev.* 2008;28(4):632–44. doi: 10.1002/med.20121.
12. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1245–66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08882.x.
13. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med.* 1985;313(13):784–8. doi: 10.1056/NEJM198509263131304.
14. Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology.* 2006;213(3):218–23. doi: 10.1159/000095039.
15. Molochkov VA, Kazantseva IA, Kuntsevich ZhS, Bochkareva EV. Keratoakantoma. Klinika, diagnostika, lechenie, transformatsiya v rak [Keratoacanthoma. Clinic, diagnostics, treatment, transformation into cancer]. Moscow: BINOM; 2006. 176 p. (in Russian).
16. Lowes MA, Bishop GA, Cooke BE, Barnetson RS, Halliday GM. Keratoacanthomas have an immunosuppressive cytokine environment of increased IL-10 and decreased GM-CSF compared to squamous cell carcinomas. *Br J Cancer.* 1999;80(10):1501–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6690552.
17. Jacobsson S, Linell F, Rausing A. Florid keratoacanthomas in a kidney transplant recipient. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1974;8(3):243–6.
18. Blitstein-Willinger E, Haas N, Nürnberger F, Stüttgen G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate. *Br J Dermatol.* 1986;114(1):109–16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02785.x.
19. Claudy A, Thivolet J. Multiple keratoacanthomas: association with deficient cell mediated immunity. *Br J Dermatol.* 1975;93(5):593–5. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb02255.x.

# Photodynamic therapy of typical and atypical keratoacanthoma

Molochkova Yu.V.<sup>1</sup> • Kuntsevich Zh.S.<sup>1</sup> • Sukhova T.E.<sup>1</sup> • Dibirowa S.D.<sup>1,2</sup> • Galkin V.N.<sup>3</sup> • Ivanov S.A.<sup>3</sup> • Romanko Yu.S.<sup>2,3</sup>

**Background:** Photodynamic therapy (PDT) has shown its clinical efficacy in the treatment of keratoacanthoma. However, the published data is scarce and contradictory. Methods of a photosensitizer administration and irradiation doses depending on the type of keratoacanthoma have not been defined. **Aim:** To develop the differentiated approach to PDT for typical and atypical keratoacanthoma by variation of the light density while using of a chlorine photosensitizer. **Materials and methods:** We assessed and treated 36 patients with cytologically and/or histologically confirmed solitary keratoacanthomas, among them 22 patients with typical and 14 patients with atypical ones. In 12 patients, persistent keratoacanthomas were diagnosed, in 1, a gigantic one and in 1, a centripetal one. Each patient was administered one session of PDT with an intralesional administration of a photosensitizer Radachlorin at a dose of 0.75 mL/cm<sup>3</sup>. The source of laser irradiation was a medical laser device LAMI (with the wavelength of 662 ± 3 nm, the power of irradiation at the edge of the light guide, 2 Wt). The absorbed light density was 50 J/cm<sup>2</sup> for typical keratoacanthomas and 300 J/cm<sup>2</sup> for atypical ones.

**Results:** After the treatment, in 32 (89%) of patients the tumor completely regressed within one month (26 ± 1.3 days). In 4 patients (all with atypical keratoacanthomas) the tumors did not regress within one month and was removed surgically with the 3 mm margins of obviously normal skin. At the site of former tumors, there were areas of atrophic scarring (26 cases, in 4 patients, with hyperpigmentation) or with normotrophic scarring (10 patients) that were cosmetically acceptable. Within the next 2 years of the follow-up no relapses were observed. **Conclusion:** Thus, we proposed an effective method of differentiated approach to PDT of typical and atypical keratoacanthomas based on one PDT session with an intralesional administration of Radachlorin at a dose of 0.75 mg/cm<sup>3</sup> of the tumor, with the intensity of irradiation of 0.39 Wt/cm<sup>2</sup>. The light dose density for typical keratoacanthomas is 50 J/cm<sup>2</sup> and for atypical ones, 300 J/cm<sup>2</sup>.

**Key words:** skin tumors, typical keratoacanthoma, atypical keratoacanthoma, squamous cell skin cancer, photosensitizer, laser irradiation, photodynamic therapy

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-64-70

**Molochkova Yuliya V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 554 25 44.

E-mail: yulia-molochkova@yandex.ru

**Kuntsevich Zhanna S.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Sukhova Tat'yana E.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Dibirowa Salimat D.** – MD, PhD student, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>2</sup>

**Galkin Vsevolod N.** – MD, PhD, Professor, Director<sup>3</sup>

**Ivanov Sergey A.** – MD, PhD, Deputy Director on Science and Medicine<sup>3</sup>

**Romanko Yuriy S.** – MD, PhD, Professor, Chair of Oncology and Radiotherapy, Institute for Professional Education<sup>2</sup>, Head of Administration and Planning Division<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Zhukova ul., Obninsk, Kaluzhskaya oblast', 249036, Russian Federation



# Инвертирующий фолликулярный кератоз: ретроспективный анализ 50 наблюдений

Седова Т.Г.<sup>1</sup> • Елькин В.Д.<sup>1</sup> • Лысов А.Ю.<sup>2</sup> • Копытова Е.А.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Инвертирующий фолликулярный кератоз (ИФК) – редко встречающееся доброкачественное новообразование кожи, представляющее определенные диагностические трудности. Основным диагностическим методом признана патоморфологическая верификация. **Цель** – анализ ретроспективных клинических данных 50 случаев ИФК, выявление морфологических особенностей опухоли в зависимости от гистологического типа. **Материал и методы.** На основании данных историй болезни и биопсийного материала кожи 50 пациентов с ИФК проведен ретроспективный анализ некоторых клинических данных и патогистологических особенностей ИФК. Изучена патогистологическая структура опухоли, определены гистологические типы и основные морфологические признаки новообразования. Оценивали

следующие гистологические критерии ИФК: наличие и выраженность инвертированных структур, гиперкератоз, акантоз, паракератоз, лимфоидный инфильтрат в дерме. **Результаты.** Большинство пациентов с ИФК были женского пола (68%), пожилого возраста ( $61,5 \pm 1,6$  года). В 40% случаев опухоль локализовалась в области головы, преимущественно на лице (32%); реже – на коже спины (12%) и голени (12%). Гистологически в подавляющем большинстве случаев (88%) ИФК имел однотипное строение. Наиболее часто выявлялись папилломатозный (32%), кератоакантомный (26%) и солидный (20%) гистологические типы. Инвертированные структуры обнаружены во всех гистологических препаратах (100% случаев). Изменения эпидермиса выражались преимущественно гиперкератозом (94% случаев), паракератозом (84%),

акантозом (78%) и лимфоидной инфильтрацией дермы (74%). Выраженная васкуляризация дермы отмечена только у кератоакантомного и кистозно-кератоакантомного гистологических типов (76,9 и 100% случаев) и характеризовалась реактивной пролиферацией капилляров дермы. **Заключение.** Патоморфологическая верификация ИФК основывается на выявлении инвертированных структур в биопсийных материалах. Разнообразие гистологической картины опухоли обусловлено различными типами клеточной дифференцировки.

**Ключевые слова:** инвертирующий фолликулярный кератоз, клиника, морфология, гистологические типы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-71-77

**И**нвертирующий фолликулярный кератоз (ИФК) (син.: опухоль фолликулярной воронки, фолликулярная кератома, фолликулярная порома, инфундибулома, акротрихома) – редкое доброкачественное поражение кожи, относится к группе дерматозов, характеризующихся нарушениями ороговения в устьях фолликула. ИФК происходит из эпителия воронки волосяного фолликула. На его долю приходится 1–1,4% от всех эпителиальных новообразований кожи [1–7].

Первое описание ИФК было дано Е.В. Helwig в 1954 г. [1, 2, 3, 5]. В настоящее время нет единой интерпретации источника возникновения новообразования и его нозологической принадлежности и дифференцировки [2, 3, 5, 6, 7].

Одни авторы (Ю.К. Скрипкин, В.Н. Мордовцев) признают ИФК в качестве самостоятельного новообразования, которое происходит из интраэпидермальной части волосяного фолликула [7], другие относят к вариантам себорейного кератома [4]. Предполагали, что фолликулярная кератома представляет собой инволютивную обыкновенную бородавку, однако возможная роль вируса папилломы человека в ее развитии не нашла подтверждения [2, 8]. По мнению большинства авторов (В.Д. Елькин, Л.С. Митрюковский, А.Ю. Лысов), возникновение новообразования связано с воздействием травмирующих и/или актинических повреждений кожи [4, 8].

Клиническая картина ИФК характеризуется бессимптомным появлением на коже одного или



нескольких серовато-розовых и телесного цвета плотных узелков различной конфигурации диаметром от 0,3 до 1,5 см, в центре которых может наблюдаться углубление с плотно прикрепленной чешуйкой, а по периферии – эритематозная воспалительная кайма [3]. В ряде случаев встречаются папулы или бляшки с кератотической поверхностью [4]. В большинстве случаев ИФК располагается на коже лица (щеки, верхняя губа) и волосистой части головы, значительно реже встречаются другие локализации. У женщин в результате травматизации из-за частого бритья возможно появление ИФК на коже промежности и наружных половых органов, в этом случае новообразование, как правило, имеет папиллярную поверхность и обладает повышенной кровоточивостью [4, 9, 10]. Опухоль обычно растет медленно, рецидивов после удаления, как правило, не возникает. В редких случаях ИФК может изъязвляться, напоминая клинически язвенный базальноклеточный рак кожи [4, 7, 11].

Одни исследователи (В.Д. Елькин, Л.С. Митрюковский, Т.Г. Седова) чаще наблюдали ИФК у мужчин среднего и старшего возраста [3], другие (Ю.К. Скрипкин, В.Н. Мордовцев) – в 1,7 раза чаще у женщин [7]. Новообразование встречается среди взрослого трудоспособного населения в возрасте от 23 до 60 лет [11], значительно реже в более молодом возрасте и у пожилых [3, 4, 5, 7].

Клиническая диагностика ИФК вызывает затруднения, поэтому диагностируется он, как правило, только при гистологическом исследовании. Гистологически опухоль состоит из кератиноцитов (базалоидоподобных и плоскоэпителиальных клеток) различной степени дифференцировки, образующих эпителиальные тяжи с признаками очаговой и диффузной кератинизации. В большинстве случаев эпителиальные тяжи сливаются между собой в крупные комплексы. Проллифераты клеток связаны с эпителием воронки волосающего фолликула или эпидермисом. Характерной особенностью этой опухоли является наличие в эпителиальных комплексах очаговой кератинизации – «роговых жемчужин». Они состоят из плоских клеток, располагающихся концентрическими слоями с постепенным уплощением к центру, образованному кератогиалиновыми массами («сквамозный водоворот» или «завихрения»). Диффузная кератинизация характеризуется гипер- и паракератозом, воронкообразным погружением в опухоль кератиновых масс, имеющих вид пробок. Часто наблюдается фокальная реактивная атипия ядер, встречаются редкие митотические фигуры. В дерме вокруг эпителиальных тяжей отмечаются воспалительные инфильтраты,

**Седова Татьяна Геннадьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии<sup>1</sup>  
✉ 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (908) 249 91 99.  
E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

**Елькин Владимир Дмитриевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии<sup>1</sup>

**Лысов Андрей Юрьевич** – заведующий патогистологическим отделением<sup>2</sup>

**Копытова Елена Анатольевна** – ассистент кафедры дерматовенерологии<sup>1</sup>

состоящие из лимфоцитов и гистиоцитов с примесью плазматических клеток. В ряде случаев встречаются неправильно сформированные волосяные стержни, слизистые области с губчатой структурой, пигментация меланином, кератиновые кисты и другие морфологические особенности, определяющие разнообразие гистологической картины ИФК [1–7].

По мнению ряда авторов (J.T. Hedington, А.М. Вавилов), характерные для ИФК «завихрения» представляют собой эпителиальные клетки неправильной формы с признаками незавершенной кератинизации по эпидермальному типу [1, 7, 12].

Выделяют следующие гистологические типы ИФК: папилломатозный, кератоакантомный, солидный и кистозный, возможны также их различные комбинации и варианты [2].

Дифференциальную диагностику ИФК проводят с себорейным и актиническим кератозом, кератоакантомой, трихобазалиомой, эккринной поромой, обыкновенными бородавками, бородавчатой дискератомой, нодулярным плоскоклеточным раком кожи [1, 3, 4, 6, 7].

Гистологически себорейный кератоз отличается отсутствием пилоидной дифференцировки пролиферативных комплексов и очаговой кератинизации. При этом важное диагностическое значение имеет разрастание акантотических тяжей базалоидных клеток эпидермиса, встречаются роговые кисты, редко – скопления меланина. Патоморфологическая картина кератоакантомы характеризуется значительным гиперкератозом, псевдокарциноматозной гиперплазией эпидермиса, который вдавлен в виде кратера, заполненного роговыми массами. Трихобазалиома имеет некоторое гистологическое сходство с ИФК, однако важным диагностическим критерием служит отсутствие очаговой пролиферации шиповатых клеток. Морфологически для актинического кератоза типично отсутствие пилоидной дифференцировки. При этом в препаратах отмечаются атрофия эпидермиса, выраженный акантоз, очаговый гиперкератоз орто- и паракератотического характера с пролиферацией атипичных базальных клеток, папилломатоз. Гистологической картине обыкновенных бородавок свойственны очаговый гиперкератоз, папилломатоз, вакуолизация клеток шиповатого и зернистого слоев эпидермиса. Эккринная порома морфологически представляет собой опухоль, которая состоит из клеток, напоминающих базалоидные, образующих тяжистые анастомозы между собой. В клетках характерно наличие большого количества

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; 614066, г. Пермь, ул. Баумана, 15, Российская Федерация



гликогена. Гистологическая картина бородавчатой дискератомы характеризуется очаговым акантозом, гиперкератозом, дискератозом с акантолизом. Отсутствие пилоидной дифференцировки является важным диагностическим признаком. При нодулярном плоскоклеточном раке обнаруживают атипию и полиморфизм эпителиальных клеток, патологические митозы. Опухолевые массы расположены беспорядочно, пролиферируют глубоко в дерму, встречаются очаги неполной и полной кератинизации [1, 4, 5, 6].

Лечение ИФК заключается в радикальном удалении опухоли путем хирургического иссечения, электроэксцизии, крио- и лазеродеструкции [2–5, 7].

Целью настоящего исследования были анализ ретроспективных данных 50 случаев ИФК и изучение морфологической структуры разных гистологических типов опухоли.

## Материал и методы

В исследование был включен биопсийный материал кожи ( $n=50$ ), полученный при проведении диагностических биопсий и радикального хирургического иссечения новообразований кожи в ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» за 2005–2015 гг. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, микроскопировали при увеличении в 50 и 100 раз. Использовали микроскоп Zeiss AXIO Imager A2 и камеру AXIO Cam MRc 5 (Германия). Проведен ретроспективный анализ некоторых клинических данных и патогистологических особенностей ИФК. Изучена патогистологическая структура опухоли, определены гистологические типы и основные морфологические признаки новообразования. Оценивали следующие гистологические критерии ИФК: наличие и выраженность инвертированных структур, гиперкератоз, акантоз, паракератоз, лимфоидный инфильтрат в дерме.

Анализ полученных данных проводился с использованием методов вариационной статистики и соответствующих программ MS Excel (Microsoft), Statistica 6.0. Статистический метод включал расчет интенсивных и экстенсивных показателей, средней и стандартной ошибки средней арифметической.

## Результаты

Во всех исследуемых случаях ( $n=50$ ) диагноз ИФК у пациентов стал диагностической находкой при патогистологическом исследовании разных новообразований. У 20 (40%) больных клинически была

диагностирована кератопапиллома, у 18 (36%) – базальноклеточный рак, у 9 (18%) – плоскоклеточный рак кожи, у 3 (6%) – меланома кожи.

При ретроспективном анализе возрастного состава мы отметили преобладание женщин – 34 (68%) пациентки. Возраст больных варьировал от 30 до 80 лет, при этом средний возраст составил  $61,5 \pm 1,6$  года. У женщин и мужчин он был примерно одинаков ( $61,6 \pm 2,05$  и  $61,3 \pm 2,9$  года соответственно).

У 20 (40%) больных ИФК располагался на коже головы, в том числе у 16 (32%) – в области лица и у 4 (8%) – в области волосистой части. На лице чаще поражалась кожа щек и лба – в 6 (12%) и 5 (10%) наблюдениях соответственно, реже подбородка и носа – 3 (6%) и 2 (4%) пациента соответственно.

Локализация ИФК на коже туловища была выявлена у 12 (24%) больных. При этом в половине случаев новообразование локализовалось на коже спины, в 3 (6%) – на коже грудной клетки, в 2 (4%) – на передней брюшной стенке, в 1 (2%) – на коже промежности. Поражение верхних конечностей было отмечено в 20% случаев (10 пациентов), из них у 4 (8%) больных поражалась кожа плеча, еще у 4 (8%) – кожа кисти, у 2 (4%) – предплечья. Локализация ИФК на коже нижних конечностей встречалась в 8 (16%) наблюдениях, при этом в 6 (12%) – на коже голени и в 2 (4%) – на коже бедер. Локализация ИФК на коже голени и промежности чаще отмечалась у женщин, что предполагает патогенетическую роль травмирующих факторов при депиляции волос.

При патогистологическом исследовании ИФК ( $n=50$ ) в 44 (88%) случаях встречались образования однотипного строения (один гистологический тип), из них папилломатозный тип был диагностирован у 16 (32%) пациентов, кератоакантомный – у 13 (26%), солидный – у 10 (20%) и кистозный – у 5 (10%). Опухоли сложного строения (два гистологических типа) были отмечены только у 6 (12%) человек: в 3 (6%) случаях ИФК имел солидно-кистозное строение, у 2 (4%) больных был диагностирован кистозно-папилломатозный и у 1 (2%) пациента – кистозно-кератоакантомный тип.

Во всех случаях ИФК морфологически характеризовался наличием инвертированных структур «роговых жемчужин и завихрений», локализованных в погружных разрастаниях клеточных комплексов, состоящих из базалоидоподобных и/или плоскоэпителиальных клеток. Мы отметили, что клеточные пролифераты папилломатозного и кератоакантомного гистологических



## Морфологические признаки гистологических типов инвертирующего фолликулярного кератоза

Гистологический тип (n = 50)	Признак, абс. (%)					
	инвертированные структуры	гиперкератоз	паракератоз	акантоз	лимфоидная инфильтрация	васкуляризация
Папилломатозный (n = 16)	16 (100)	16 (100)	16 (100)	14 (87,5)	6 (37,5)	–
Кератоакантомный (n = 13)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	10 (76,9)	13 (100)	10 (76,9)
Солидный (n = 10)	10 (100)	8 (80)	6 (60)	5 (50)	8 (80)	–
Кистозный (n = 5)	5 (100)	5 (100)	3 (60)	5 (100)	4 (80)	–
Солидно-кистозный (n = 3)	3 (100)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	3 (100)	–
Кистозно-папилломатозный (n = 2)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	–
Кистозно-кератоакантомный (n = 1)	1 (100)	1 (100)	–	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Всего	50 (100)	47 (94)	42 (84)	39 (78)	37 (74)	11 (22)

типов ИФК состояли преимущественно из базалоидоподобных клеток. Клеточные комплексы, состоящие из базалоидоподобных и плоскоэпителиальных клеток, встречались в основном при ИФК сложного строения (кистозно-кератоакантомный, кистозно-папилломатозный и солидно-кистозный гистологические типы). При солидном и кистозном гистологических типах отмечались клеточные пролифераты, состоящие преимущественно из плоскоэпителиальных клеток. Гиперкератоз определяли в 94% случаев, паракератоз и акантоз – в 84 и 78% соответственно, выраженность перечисленных признаков зависела от гистологического типа опухоли. В дерме в 74% случаев присутствовала лимфоидная инфильтрация и в 22% – новообразованные сосуды (таблица).

Папилломатозный тип ИФК характеризовался неравномерным утолщением эпидермиса с явлениями гипер-, паракератоза во всех препаратах. Отмечался равномерный и умеренно выраженный акантоз. В эпидермисе – широкие инвертированные тяжи с формированием структур наподобие «роговых жемчужин». Удлиненные и разветвленные сосочки дермы неравномерно приподнимают эпидермис. В отдельных препаратах субэпидермально отмечалась лимфоидная инфильтрация (рис. 1).

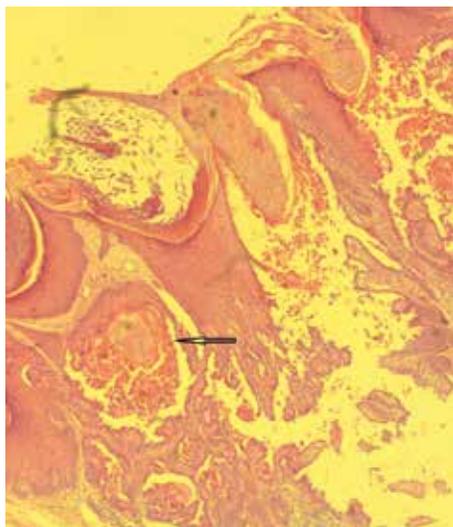
Кератоакантомный тип был представлен углублением и утолщением эпидермиса, заполненного роговыми массами. От основания образования отходят эпидермальные широкие тяжи со структурами инвертированного роста. Отмечается

формирование «роговых жемчужин». Базальная мембрана в нескольких биопсийных препаратах размыта. Эпидермис – с явлениями гипер- и паракератоза, акантоза. В большинстве случаев наблюдаются умеренная васкуляризация дермы, расстройство кровообращения с некрозом, пролиферация капилляров. В дерме – выраженная лимфоидная, лимфоидно-лейкоцитарная и лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация (рис. 2).

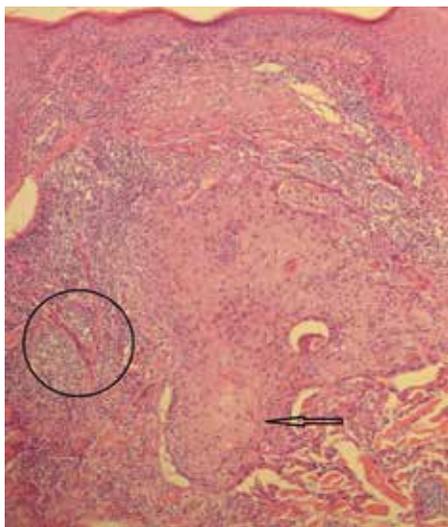
При солидном типе ИФК наблюдали равномерное утолщение эпидермиса, выраженный гипер- и паракератоз. Отмечали инвертированный рост тяжей многослойного плоского эпителия с формированием солидных структур и образованием «роговых жемчужин». В дерме – умеренная лимфоидная и лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация (рис. 3).

Кистозный тип ИФК характеризовался утолщением эпидермиса с множественными широкими акантолическими тяжами многослойного плоского эпителия. Инвертированные структуры сформированы большим количеством «роговых жемчужин». Во всех препаратах встречались разные по размеру кистозные полости с тонкой эпителиальной выстилкой. Очаги кистозной дегенерации заполнены гомогенными кератогиалиновыми массами. В дерме – лимфоидная и лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с примесью гистиоцитов (рис. 4).

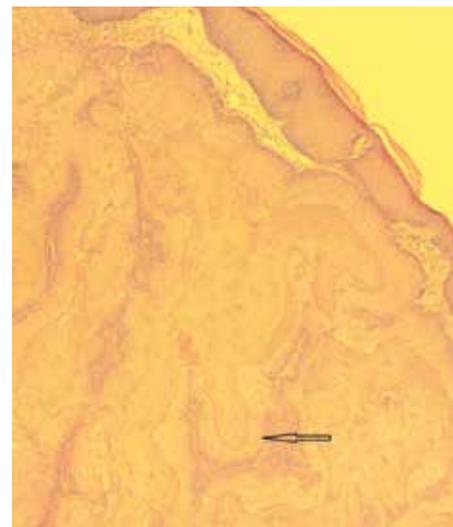
Солидно-кистозный тип был представлен утолщением или истончением отдельных участков эпидермиса с явлениями гипер-, паракератоза и акантоза. В биопсийных препаратах отмечался



**Рис. 1.** Инвертированный фолликулярный кератоз, папилломатозный тип (микропрепарат). Гипер-, паракератоз, акантоз, папилломатоз, инвертированные структуры, кисты с формированием сосочковой выстилки (указано стрелкой).  $\times 100$



**Рис. 2.** Инвертированный фолликулярный кератоз, кератоакантомный тип (микропрепарат). Инвертированные структуры – «роговые жемчужины» (указано стрелкой), акантоз, гипер- и паракератоз эпидермиса. В дерме лимфоидная инфильтрация, реактивная пролиферация капилляров (выделенная область).  $\times 100$



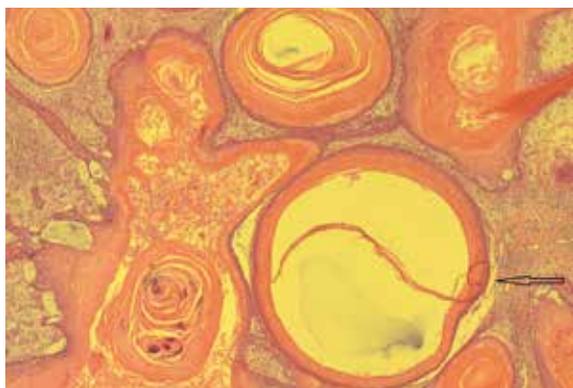
**Рис. 3.** Инвертированный фолликулярный кератоз, солидный тип (микропрепарат). Инвертированные структуры, гипер- и паракератоз эпидермиса, участки солидного строения (указано стрелкой).  $\times 100$

инвертированный рост тяжелой базалоидного эпителия с формированием солидных структур. Встречались малочисленные очаги кератинизации наподобие «роговых жемчужин». В дерме – умеренно выраженная лимфоидная и лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. Отмечались множественные по размеру и форме кистозные полости и очаги кистозной дегенерации (рис. 5).

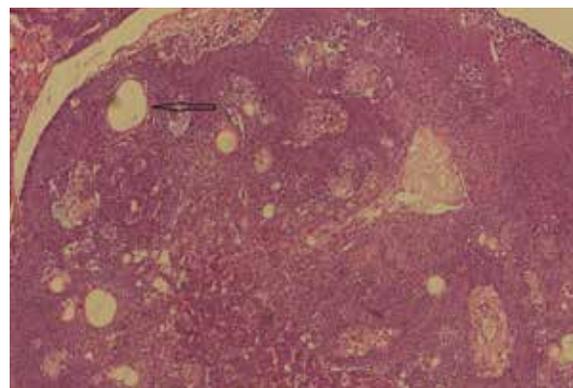
Кистозно-папилломатозный тип ИФК характеризовался неравномерным утолщением эпидермиса с явлениями гипер- и паракератоза,

с очаговыми инвертированными тяжами наподобие «роговых жемчужин» и сосочковыми структурами. Отмечаются многочисленные разные по размеру кистозные образования с эпителиальной выстилкой и очаги кистозной дегенерации (рис. 6).

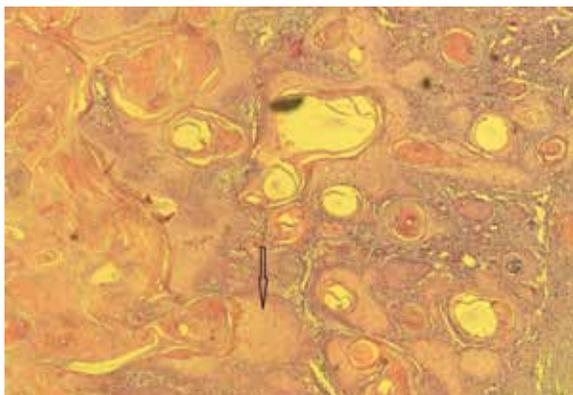
При кистозно-кератоакантомном типе наблюдали утолщение эпидермиса с явлениями гипер- и паракератоза. В эпидермисе – широкие акантотические тяжи с инвертированными участками и формированием «роговых жемчужин». Отмечалась умеренно выраженная



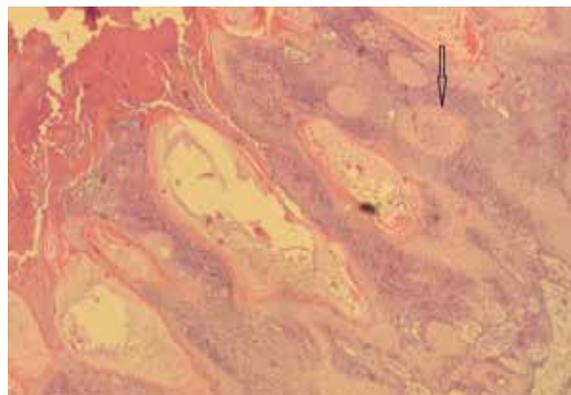
**Рис. 4.** Инвертированный фолликулярный кератоз, кистозный тип (микропрепарат). Множественные разные по размеру кистозные полости (указано стрелкой), инвертированные структуры, лимфоидная инфильтрация дермы.  $\times 100$



**Рис. 5.** Инвертированный фолликулярный кератоз, солидно-кистозный тип (микропрепарат). Очаги солидного строения с многочисленными мелкими кистами (указано стрелкой).  $\times 100$



**Рис. 6.** Инвертированный фолликулярный кератоз, кистозно-папилломатозный тип (микрпрепарат). Гиперкератоз, инвертированные структуры (указано стрелкой), множественные разные по размеру кисты, папилломатоз, лимфоидная инфильтрация.  $\times 100$



**Рис. 7.** Инвертированный фолликулярный кератоз, кистозно-кератоакантомный тип (микрпрепарат). Эпидермис с явлениями гипер- и паракератоза, акантоза, инвертированными участками (указано стрелкой). В дерме новообразованные сосуды, лимфоидная инфильтрация.  $\times 100$

васкуляризация и пролиферация капилляров в дерме и разная по степени выраженности лимфоидная и лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация (рис. 7).

## Выводы

1. Инвертированный фолликулярный кератоз – редкое новообразование, верифицируемое с помощью гистологического исследования. Большинство пациентов были женского пола (68%). Отмечено преобладающее поражение населения пожилого возраста ( $61,5 \pm 1,6$  года). В 40% случаев опухоль локализовалась в области головы, преимущественно на лице (32%). Реже отмечали расположение ИФК на коже спины (12%) и голени (12%).
2. Гистологически новообразование характеризовалось преимущественно однотипным

строением – 44 (88%) случая. Наиболее распространенными гистологическими типами были папилломатозный, кератоакантомный и солидный, которые встречались в 32, 26 и 20% случаев соответственно.

3. Инвертированные структуры обнаружены во всех гистологических препаратах (100% случаев). Изменения эпидермиса выражались преимущественно гиперкератозом, который присутствовал в 94% случаев биопсийного материала. Реже встречался паракератоз (84%), акантоз (78%) и лимфоидная инфильтрация дермы (74% случаев). Выраженная васкуляризация дермы была отмечена только у кератоакантомного и кистозно-кератоакантомного гистологических типов (76,9 и 100% случаев) и характеризовалась реактивной пролиферацией капилляров дермы. ☺

## Литература

1. Вавилов АМ. Опухоли потовых желез и родственные поражения. В: Смольяников АВ, Саркисов ДС, Краевский НА, ред. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека. М.: Медицина; 1993. с. 540–6.
2. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилкрест БА, Паллер ЭС, Леффель ДДж, ред. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013. 2621 с.
3. Елькин ВД, Митрюковский ЛС, Седова ТГ. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Пермь: Звезда; 2004. 946 с.
4. Елькин ВД, Митрюковский ЛС, Лысов АЮ. Практическая дерматоонкология. М.: Практическая медицина; 2014. 480 с.
5. Молочков ВА, Молочков АВ, ред. Клиническая дерматоонкология. М.: Студия МДВ; 2011. 340 с.
6. Мордовцев ВН, Цветкова ГМ, ред. Патология кожи: в 2 т. Т. 2. Частная патоморфология кожи. М.: Медицина; 1993. 384 с.
7. Скрипкин ЮК, Мордовцев ВН, ред. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей: в 2 т. Т. 2. М.: Медицина; 1999. 380 с.
8. Shih CC, Yu HS, Tung YC, Tsai KB, Cheng ST. Inverted follicular keratosis. Kaohsiung J Med Sci. 2001;17(1):50–4.
9. Omura EF. Benign and malignant adnexal tumors. In: Sams WM, Lynch PG, editors. Principles and practice of dermatology. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 241–52.
10. Roth LM, Look KY. Inverted follicular keratosis of the vulvar skin: a lesion that can be confused with squamous cell carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2000;19(4):369–73.
11. Armengot-Carbo M, Abrego A, Gonzalez T, Alarcon I, Alos L, Carrera C, Malveyh J, Puig S. Inverted follicular keratosis: dermoscopic and reflectance confocal microscopic features. Dermatology. 2013;227(1):62–6. doi: 10.1159/000351715.
12. Hedington JT. Tumor of hair follicle differentiation. In: Farmer-Carbo M, Hood AF, editors. Pathology of the skin. Norwalk: Appleton-Lange; 1990. 608 p.



## References

- Vavilov AM. Opukholi potovykh zhelez i rodstvennye porazheniya [Tumors of sudoriferous glands and related disorders]. In: Smol'yanikov AV, Sarkisov DS, Kraevskiy NA, editors. Patologoanatomicheskaya diagnostika opukholey cheloveka [Pathoanatomical diagnostics of human neoplasms]. Moscow: Meditsina; 1993. p. 540–6 (in Russian).
- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- El'kin VD, Mitryukovskiy LS, Sedova TG. Izbrannaya dermatologiya. Redkie dermatozy i dermatologicheskie sindromy [Selected dermatology. Rare dermatoses and dermatological syndromes]. Perm: Zvezda; 2004. 946 p. (in Russian).
- El'kin VD, Mitryukovskiy LS, Lysov AYu. Prakticheskaya dermatoonkologiya [Practical dermatology]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 480 p. (in Russian).
- Molochkov VA, Molochkov AV, editors. Klinicheskaya dermatoonkologiya [Clinical dermatology]. Moscow: Studiya MDV; 2011. 340 p. (in Russian).
- Mordovtsev VN, Tsvetkova GM, editors. Patologiya kozhi [Skin pathology]. Vol. 2. Chastnaya patomorfologiya kozhi [Particulars of skin pathomorphology]. Moscow: Meditsina; 1993. 384 p. (in Russian).
- Skripkin YuK, Mordovtsev VN, editors. Kozhnye i venericheskie bolezni: rukovodstvo dlya vrachey [Skin and venereal diseases: a physician's manual]. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1999. 380 p. (in Russian).
- Shih CC, Yu HS, Tung YC, Tsai KB, Cheng ST. Inverted follicular keratosis. Kaohsiung J Med Sci. 2001;17(1):50–4.
- Omura EF. Begin and malignant adnexal tumors. In: Sams WM, Lynch PG, editors. Principles and practice of dermatology. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 241–52.
- Roth LM, Look KY. Inverted follicular keratosis of the vulvar skin: a lesion that can be confused with squamous cell carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2000;19(4):369–73.
- Armengot-Carbo M, Abrego A, Gonzalez T, Alarcon I, Alos L, Carrera C, Malveyh J, Puig S. Inverted follicular keratosis: dermoscopic and reflectance confocal microscopic features. Dermatology. 2013;227(1):62–6. doi: 10.1159/000351715.
- Hedington JT. Tumor of hair follicle differentiation. In: Farmer EA, Hood AF, editors. Pathology of the skin. Norwalk: Appleton-Lange; 1990. 608 p.

# Inverted follicular keratosis: a retrospective analysis of 50 cases

Sedova T.G.<sup>1</sup> • El'kin V.D.<sup>1</sup> • Lysov A.Yu.<sup>2</sup> • Kopytova E.A.<sup>1</sup>

**Background:** Inverted follicular keratosis (IFK) is a rare benign skin neoplasm that could be difficult to diagnose. Pathomorphological verification is recognized as the main diagnostic method. **Aim:** To analyze retrospectively clinical data from 50 IFK cases and to identify morphological tumor characteristics depending on its histological type. **Materials and methods:** Based on data extracted from medical documentation and reports on skin biopsies from 50 IFK patients, we analyzed retrospectively some clinical data and pathohistological characteristics of IFK. We investigated pathohistological particulars of the tumor, identified its histological types and the main morphological signs of the neoplasm. We assessed the following histological criteria of IFK: presence and degree of inverted structures, hyperkeratosis, parakeratosis, lymphoid infiltrates in the derma. **Results:** The majority of IFK patients were women (68%) of older age ( $61.5 \pm 1.6$  years). In 40% of cases the tumor was located on the head, mostly on the face (32%); less frequently on the skin of the back (12%)

and shanks (12%). At histological assessment, most cases (88%) of IFK were of one type. The most frequent were papillomatous (32%), keratoacanthomatous (26%) and solid (20%) histological types. Inverted structures were found in all histological preparations (100% of cases). Epidermal abnormalities were mostly seen as hyperkeratosis (94% of cases), parakeratosis (84%), acanthosis (78%) and dermal lymphoid infiltration (74%). Advanced dermal vascularization was seen only in keratoacanthomatous and cystic-keratoacanthomatous histological types (76.9 and 100% of cases) and was characterized by reactive proliferation of dermal capillaries. **Conclusion:** Pathomorphological verification of IFK is based on identification of inverted structures in biopsies. The variety of histological manifestations of the tumor is to be explained by various types of cell differentiation.

**Key words:** inverted follicular keratosis, clinical manifestation, morphology, histological types

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-71-77

**Sedova Tat'yana G.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of dermatology and venereology<sup>1</sup>  
✉ 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation. Tel.: +7 (908) 249 91 99.  
E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

**El'kin Vladimir D.** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of dermatology and venereology<sup>1</sup>

**Lysov Andrey Yu.** – MD, Head of Department of Pathohistology<sup>2</sup>

**Kopytova Elena A.** – MD, Assistant, Chair of dermatology and venereology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University named after academician E.A. Vagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation

<sup>2</sup> Oncology Center of the Perm Krai; 15 Baumanova ul., Perm, 614066, Russian Federation



# Сравнительная оценка эффективности фотодинамической терапии базальноклеточного рака с внутриочаговым введением Радахлорина и Фотодитазина

Сухова Т.Е.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Фотодинамическая терапия (ФДТ) все чаще применяется для неинвазивной, в процессе фотохимической реакции, деструкции базальноклеточного рака кожи. Надежная доказательная база эффективности при этом отсутствует. **Цель** – сравнительная оценка объективного ответа базальноклеточного рака кожи при его различных клинических формах, стадиях, гистологических типах, характере течения и локализации на ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизаторов Радахлорина и Фотодитазина. **Материал и методы.** В период с марта 2007 по март 2010 г. в исследование включили 74 больных первичным и рецидивным, солитарным (язвенная клиническая форма – 40,5% пациентов, поверхностная – 24%, нодулярная – 21,5%, склеродермоподобная – 14%) базальноклеточным раком кожи I–II стадии (преимущественно T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>); с неблагоприятной в отношении развития рецидива и неудобной для других методов лечения локализацией; с однотипным, сложным гистологическим вариантом строения и типом «морфеа». Пациентам проводился 1 курс ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда: I группе (n = 45) вводили Радахлорин (в объеме 0,5–1 мл на 1 см<sup>2</sup> поверхности опухоли), II группе (n = 34) – Фотодитазин (в объеме 0,3–0,5 мл

на 1 см<sup>2</sup> поверхности опухоли). Для всех пациентов световая доза составляла 300 Дж/см<sup>2</sup>, источником света была медицинская лазерная установка ЛАМИ с длиной волны излучения 662 ± 3 нм, класс II А. В качестве первичного результата была выбрана клинически и цитологически оцененная степень регресса очага через 3 месяца после его лечения, в качестве вторичных результатов – устойчивая клиническая и цитологическая реакция на месте бывшей опухоли через 12 месяцев после лечения. В дальнейшем безрецидивный период оценивался ежегодно до 5 лет после лечения. Дополнительно регистрировали побочные реакции на лечение до 2 месяцев и определяли косметический результат через 12 месяцев после ФДТ. Результаты лечения оценены у всех больных. **Результаты.** Установлен полный регресс базальноклеточного рака кожи у 43 (95,5%) пациентов из I группы и у 31 (91,2%) – из II группы. Частичный регресс отмечался у 2 (4,5%) и 3 (8,8%) больных соответственно, опухоли у этих пациентов были излечены в дальнейшем повторными курсами ФДТ. В обеих группах ближайший результат лечения у больных разными клиническими формами базальноклеточного рака кожи в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> не различался (p > 0,05), отмечено статистически значимое улучшение результата

лечения язвенной формы опухоли в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 92,8% в I группе и 77,8% во II группе (p < 0,05). Отдаленные наблюдения выявили 5-летнее безрецидивное течение болезни у 42 (97,7%) из 43 излеченных пациентов I группы и 30 (96,8%) из 31 во II группе. Побочные эффекты наблюдались у всех больных, однако ограничивались кратковременными, неизбежными нежелательными реакциями в виде гиперемии, отека, экссудации, парестезии, боли. У 8% пациентов I группы и 6% больных II группы было повышение артериального давления. Отличный и хороший косметический результат после ФДТ отмечен у большинства пациентов – у 74,4% в I группе и 77,4% во II группе. **Заключение.** ФДТ с использованием внутриочагового введения фотосенсибилизаторов Радахлорин и Фотодитазин является эффективным вариантом лечения любой клинико-морфологической разновидности базальноклеточного рака кожи, сопровождается минимальными побочными реакциями и приемлемым косметическим результатом.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, базальноклеточный рак, внутриочаговое введение препаратов

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-78-87

**Б**азальноклеточный рак – наиболее частая злокачественная эпителиальная опухоль кожи с местно деструктивным ростом и крайне редким метастазированием [1, 2]. Частота этой опухоли в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> достигает 42–88,8%, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 9,6–57,9%. В 98,3% она

локализуется на голове и шее, в косметически значимых зонах [3, 4].

Выделяют нодулярную (20–60%), язвенную (44–54%), поверхностную (15–35%), склеродермоподобную (0,8–17%) клинические формы базальноклеточного рака кожи [5, 6]; однотипный и сложный



гистологические типы, агрессивные (инфильтративный, «морфеа») варианты [7, 8, 9]. Рецидивы опухоли часто развиваются после различных методов лечения (хирургического, лучевого, криодеструкции и др.).

В лечении базальноклеточного рака кожи достигнуты значительные успехи, однако существуют определенные трудности в терапии больших язвенной, склеродермоподобной клиническими формами опухоли, гистологическим типом «морфеа», в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, с локализацией опухоли в периорбитальной и околоушной областях, на веках, ушной раковине, в носогубной и носощечной складках, с рецидивным базальноклеточным раком [10–14]. Повышение эффективности (ближайшего результата лечения) и частоты безрецидивного течения заболевания (отдаленного результата лечения) у больных базальноклеточным раком кожи отмечено с 1990-х гг. с началом использования фотодинамической терапии (ФДТ).

ФДТ – метод фотохимиотерапии, основанный на использовании фотодинамического повреждения опухолевых и сосудистых клеток стромы опухоли за счет образования синглетного кислорода и других высокоактивных радикалов [15, 16]. Суть метода заключается в системном или местном введении в организм фотосенсибилизатора с последующим локальным лазерным облучением опухоли. Противоопухолевый эффект ФДТ складывается из комбинации фототоксического непосредственно повреждения опухолевых клеток с непрямыми механизмами подавления опухолевой васкуляризации и активации иммунного ответа [17]. Такая комбинация фотосенсибилизатора и света в присутствии кислорода приводит не только к селективному разрушению ткани (путем некроза и/или апаптоза), но и к долгосрочному контролю клеточной пролиферации [18].

Применение современных протоколов ФДТ с использованием системного введения фотосенсибилизаторов первого и второго поколений (порфирин натрия (Фотофрин), вертепорфин, моно (Фоскан), фотогем, гидроксид алюминия трисульфоталацианин (Фотосенс), фотолон и др.) в сочетании с различными источниками света [19, 20] высокоэффективно в отношении ближайших (92,2–94%), отдаленных (15–28%) [21] и косметических (64% хороших и отличных) результатов [22]. При этом внутривенно введенный фотосенсибилизатор, задерживаясь в коже и слизистых оболочках даже в небольших концентрациях, инициирует фотохимические реакции при фоновом действии обычного дневного света с возможным развитием дерматита на открытых участках тела

**Сухова Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (916) 141 60 27.  
 E-mail: tats64@mail.ru

(с формированием в дальнейшем стойкой дисхромии кожи) или конъюнктивита. Длительность соблюдения светового режима при системном использовании фотосенсибилизаторов варьирует в пределах от 3 дней до 6 месяцев. Кроме того, транзитное накопление фотосенсибилизатора в органах с высокой метаболической активностью (печень, почки, селезенка, легкие, поджелудочная железа) может приводить к нарушению их функциональной способности.

Сегодня наиболее распространена топическая ФДТ базальноклеточного рака кожи с местным (аппликационным) применением аминолевулиновой кислоты и ее коммерческих аналогов [23, 24]. Так, однократное применение ФДТ с местной аппликацией аминолевулиновой кислоты обеспечивает полный регресс поверхностной формы базальноклеточного рака кожи в 80–95% случаев с тканесохраняющим отличным и хорошим косметическим результатом [25, 26]. Однако полный регресс нодулярной формы значительно ниже (менее 50%), а о лечении этим методом язвенной и склеродермоподобной форм опухоли нет данных.

Системное воздействие внутривенно введенного фотосенсибилизатора и недостаточное накопление опухолью аппликационно нанесенного препарата могут быть полностью исключены его внутриочаговым (локальным, внутриопухолевым) введением. Концентрация фотосенсибилизатора в опухоли при внутриочаговом введении – вариант усиления терапевтического эффекта ФДТ, что является серьезным преимуществом в лечении базальноклеточного рака. Результаты ряда исследований подтверждают перспективность внутриочагового введения фотосенсибилизаторов первого и второго поколений при ФДТ базальноклеточного рака кожи [27–29].

В последние годы активно изучается возможность использования в клинической практике в качестве фотосенсибилизаторов хлоринов и хлориноподобных соединений, способных к существенно большему поглощению света в диапазоне 650–1000 нм, при котором биологические ткани имеют наибольшую пропускающую способность. Основываясь на доклинических данных и перспективных результатах ФДТ базальноклеточного рака кожи с системным введением фотосенсибилизатора хлоринового ряда [30], мы провели исследование для оценки объективного ответа опухоли на ФДТ с внутриочаговым введением препаратов хлоринового ряда Радахлорин и Фотодитазин.

## Материал и методы

В период с марта 2007 по март 2010 г. в исследование включили 74 больных первичным и рецидивным,

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



солитарным базальноклеточным раком кожи I–II стадии (преимущественно T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), с неблагоприятной в отношении развития рецидива и неудобной для других методов лечения, кроме ФДТ, локализацией; с однотипным, сложным гистологическим вариантом строения и типом «морфеа». В зависимости от клинической формы пациенты распределились следующим образом: 40,5% – язвенный, 24% – поверхностный, 21,5% – нодулярный и 14% – склеродермоподобный базальноклеточный рак кожи.

Для ФДТ были использованы отечественные фотосенсибилизаторы хлоринового ряда: Радахлорин (рег. № гос. реестра ЛС-001868 от 04.08.2006) и Фотодитазин (рег. № гос. реестра ФС-2007/131 от 30.07.2007). В зависимости от применяемого лечения больные базальноклеточным раком кожи методом стратифицированной рандомизации были разделены на 2 группы: 45 пациентам (I группа) проводился 1 курс ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина, 34 больным (II группа) – 1 курс ФДТ с внутриочаговым введением Фотодитазина. В качестве источника света использовали полупроводниковый лазерный аппарат ЛАМИ с длиной волны излучения 662 ± 3 нм (рег. № гос. реестра 29/10020203/5212-03 от 20.05.2003), класс II А.

Как видно из табл. 1, пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по половому, возрастному составу, средней продолжительности заболевания и среднему количеству сопутствующих заболеваний. В обеих группах превалировала язвенная форма опухоли, опухоли в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, первичного характера течения, однотипного гистологического строения, расположенные в основном на открытых участках кожи и в косметически значимых зонах.

Внутриочаговое введение фотосенсибилизатора Радахлорин пациентам I группы и Фотодитазин пациентам II группы осуществлялось под наблюдением врача с последующим мониторингом состояния больного с помощью физикальных методов. Оценка непосредственной реакции на лечение проводилась во время и сразу по окончании лечебной процедуры, через 24 часа, на 3, 7, 14-е сутки после лечения, а в дальнейшем – на 30, 60-е сутки и/или после полного отторжения некротической корки.

Препараты вводили за 15 минут до облучения в I группе в объеме 0,5–1 мл на 1 см<sup>2</sup>, во II группе в объеме 0,3–0,5 мл на 1 см<sup>2</sup> поверхности опухоли. Фотосенсибилизатор, введенный непосредственно в опухоль и в окружающие ее 0,5–1 см здоровой кожи, определялся визуально насыщенным темно-синим цветом (рис. 1). Кинетика разрушения фотосенсибилизатора в ходе сеанса ФДТ также

**Таблица 1.** Распределение больных базальноклеточным раком кожи (n = 79) в зависимости от метода лечения и клинико-морфологических характеристик опухоли

Характеристика	Группа ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина, n = 45	Группа ФДТ с внутриочаговым введением Фотодитазина, n = 34
Пол, мужчины / женщины	14/31	14/20
Средний возраст, годы	61,5 ± 9,3	61,7 ± 6,9
Средняя продолжительность заболевания, годы	2,9 ± 2,7	1,18 ± 1,6
Среднее количество сопутствующих заболеваний	5,22 ± 2,4	5,23 ± 2,2
Клиническая форма, абс. (%)		
поверхностная	15 (33,3)	4 (11,8)
нодулярная	5 (11,2)	12 (35,3)
язвенная	19 (42,2)	13 (38,2)
склеродермоподобная	6 (13,3)	5 (14,7)
Стадия (TNM), абс. (%)		
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	19 (42,2)	13 (38,2)
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	26 (57,8)	21 (61,8)
Гистологическое строение, абс. (%)		
однотипное	34 (75,6)	24 (70,6)
сложное	11 (24,4)	10 (29,4)
в том числе «морфеа» (n = 26)	14 (31)	12 (35,3)
Локализация, абс. (%)		
открытые участки	37 (82,2)	32 (94)
закрытые участки	8 (17,8)	2 (6)
в том числе неудобная локализация* (n = 63)	34 (75,6)	29 (85,3)
Характер течения, абс. (%)		
первичный	39 (86,7)	20 (58,8)
рецидивный	6 (13,3)	14 (41,2)

ФДТ – фотодинамическая терапия

Данные представлены в виде средней ± стандартная ошибка средней

\* При оценке результатов лечения нами учитывалось расположение базальноклеточного рака в неблагоприятных в плане оперативного доступа анатомических областях и зонах с замедленной репарацией ввиду развитой мимической мускулатуры. Была выделена локализация, включавшая несколько участков (центральная часть лица, околоушная область, ушная раковина, волосистая часть головы), условно названная «неудобной»



**Рис. 1.** Очаг базальноклеточного рака: **А** – до, **Б** – через 10 минут после внутриочагового введения фотосенсибилизатора (темно-синее окрашивание очага)

определялась визуально по изменению интенсивности окраски очага (рис. 2). Перед сеансом лазерного облучения использовали местные анестетики (2% раствор лидокаина).

Интенсивность излучения составляла от 0,141 до 0,390 Вт/см<sup>2</sup>. Плотность поглощенной световой энергии была равна 300 Дж/см<sup>2</sup>. Время облучения одного поля варьировало в диапазоне от 13 до 35 минут и рассчитывалось по формуле  $T = E/P_s$ , где  $E$  – заданная величина плотности энергии (доза лазерного облучения),  $P_s$  – плотность мощности излучения (Вт/см<sup>2</sup>),  $P_s = P_v/S$ , где  $P_v$  – мощность лазерного излучения на выходе световода (Вт),  $S$  – площадь светового пятна (см<sup>2</sup>).

После ФДТ пациенты получали антиоксиданты (витамины С, А, Е, бета-каротин), очаги деструкции обрабатывались 5% раствором перманганата калия, мазью Левомеколь, окружающая здоровая кожа – 20% спиртом. В случае развития вторичной инфекции пациентам назначали антибиотики (доксциклин – 0,1 г 2 раза в день, в течение 7 дней).

После спонтанного отторжения струпа на основании клинического осмотра и цитологического исследования места бывшей опухоли проводилась оценка степени регресса базальноклеточного рака. В каждом случае лечения полный регресс опухоли подтверждался цитологическим методом исследования материала, взятого с поверхности рубца, оставшегося на месте опухоли.

В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения по стандартизации сроков оценки результата лечения в онкологии (1996), наблюдение пациентов с полным регрессом новообразования проводилось 1 раз в 3 месяца в сроки до года, 1 раз в 6 месяцев в сроки до 2 лет и ежегодно в сроки до 5 лет.

В качестве первичного (ближайшего) результата был выбран полный регресс базальноклеточ-



**Рис. 2.** Разрушение фотосенсибилизатора в процессе сеанса фотодинамической терапии – изменение интенсивности окраски очага до бледно-голубого цвета

ного рака кожи через 3 месяца одного курса ФДТ. Ближайшие результаты лечения оценивались по критериям Всемирной организации здравоохранения [31], согласно которым полный регресс трактуется как отсутствие видимого и пальпируемого очага с цитологическим или гистологическим отсутствием опухолевых клеток; частичный регресс – уменьшение максимального размера опухоли не менее чем на 50% или видимое ее отсутствие, при цитологическом или гистологическом исследовании – наличие опухолевых клеток; стабилизация процесса – уменьшение размера опухоли менее чем на 50%; выделяется состояние без изменений; прогрессирование процесса фиксируется при увеличении размеров опухоли.

В качестве вторичных (отдаленных) результатов выбиралась устойчивая ответная реакция на лечение через 12 месяцев. В дальнейшем отдаленный результат лечения оценивали ежегодно до 5 лет. Признаки опухолевого роста (клинические и/или цитологические), появившиеся в области рубца более чем через 12 месяцев после предшествовавшего лечения, мы рассматривали как рецидив базальноклеточного рака. По окончании 5-летнего наблюдения отдаленные результаты лечения квалифицировали как 5-летний безрецидивный период.

Косметический результат оценивали через 12 месяцев после лечения по 4-уровневой шкале [32]. Отличным результат признавался в случае отсутствия рубца, атрофии, уплотнения, изменения пигментации, гиперемии и/или при наличии слабого покраснения; хорошим – без образования рубца, уплотнения, при невыраженной атрофии, с умеренным покраснением или изменением пигментации по сравнению с прилегающей кожей; удовлетворительным – при наличии нормотрофического рубца, атрофии и уплотнения; неудовлетворительным – в случае гипертрофического рубца, выраженной атрофии и уплотнения тканей.

**Таблица 2.** Непосредственная реакция больных базальноклеточным раком кожи на лечение (частота и продолжительность побочных эффектов)

Побочный эффект	Частота, %/средняя продолжительность явления, дни		
	группа ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина, n=45	группа ФДТ с внутриочаговым введением Фотодитазина, n=34	значение p
Боль	48,9/1,1±0,6	47,1/0,8±0,4	0,7134
Гиперемия	26,7/3,7±0,8	29,4/3,7±0,5	0,8976
Экссудация	17,8/8,1±2,9	17,6/8,3±3,7	0,9243
Отек	100/3,6±1	100/3,8±0,7	1
Формирование струпа	100/4,8±1	100/4,9±0,7	1
Отторжение струпа	100/31,2±2,9	100/32,1±2,3	1
Повышение артериального давления	8/0	5,9/0	0,3776

ФДТ – фотодинамическая терапия

Данные представлены в виде средней ± стандартная ошибка средней

Значения стандартных ошибок и степень достоверности различий усредненных абсолютных, а также не усредняемых относительных величин определяли с помощью методов математической статистики. Для оценки достоверности различий сравниваемых средних арифметических величин в исследуемых группах использовали таблицу значений вероятностей (p%) с вычислением коэффициента достоверности значений (t) Стьюдента с поправкой для множественных сравнений. Результаты считали статистически значимыми при вероятности ошибки (p) < 0,05 (5%).

## Результаты

Результаты лечения удалось оценить у всех больных. Как видно из табл. 2, у пациентов из обеих групп в 100% случаев отмечались отек, формирование и отторжение струпа; средняя продолжительность этих явлений между ними не различалась (p > 0,05). Частота болевых ощущений, развития экссудации и их продолжительность также не различались. Частота развития гиперемии у больных базальноклеточным раком кожи после ФДТ во II группе была несколько чаще, чем в I, однако ее продолжительность существенно не различалась (p > 0,05). В процессе лечения у части больных каждой из исследуемых групп отмечали повышение артериального давления, нормализовавшееся после приема гипотензивных средств (бендазол, папаверин), причем в I группе наблюдалась тенденция к увеличению этого показателя.

В целом ближайшие и отдаленные результаты лечения в обеих группах не имели статистически значимых различий (p > 0,05), однако мы их оценили также с учетом клинической формы, стадии, локализации, характера течения и гистологического типа опухоли.

*Ближайший результат лечения.* В I группе полный регресс базальноклеточного рака зарегистрирован в 95,5% наблюдений, во II группе – в 91,2% (табл. 3), частичный регресс – в 4,5 и 8,8% случаев соответственно (в дальнейшем эти пациенты были излечены повторными курсами ФДТ и в оценку отдаленных результатов однокурсового лечения не включались). Стабилизации и прогрессирования опухолевого процесса не наблюдалось. В обеих группах ФДТ была высокоэффективна (100%) при всех клинических формах базальноклеточного рака кожи в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Полный регресс заболевания в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> был зарегистрирован в 100% случаев поверхностного и нодулярного, а также в 67,7% случаев склеродермоподобного базальноклеточного рака, как в I, так и во II группе пациентов.

Таким образом, ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора Радахлорин позволила существенно улучшить ближайшие результаты лечения язвенной формы опухоли по сравнению с ФДТ с внутриочаговым введением Фотодитазина (92,8% и 77,8% соответственно, p < 0,05).

Частота полного регресса базальноклеточного рака кожи при различных гистологических типах у пациентов обеих групп была сопоставимой: при однотипном гистологическом строении этот показатель составил 97 и 91,7%, сложном – 91 и 90% соответственно. В то же время полный регресс опухолей, морфологически представленных наиболее агрессивным типом «морфеа» в однотипном и сложном вариантах, наблюдался статистически значимо чаще в I группе, чем во II, – 93 и 75% соответственно (p < 0,05).

Отмечена выраженная тенденция к увеличению эффективности лечения очагов базальноклеточного рака кожи труднодоступной локализации



**Таблица 3.** Ближайший результат лечения в зависимости от метода лечения и клинико-морфологических особенностей базальноклеточного рака кожи

Характеристика	Частота полного регресса, абс. (%)	
	группа ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина, n=45	группа ФДТ с внутриочаговым введением Фотодитазина, n=34
<b>Клиническая форма</b>		
стадия T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (n=32)		
поверхностная	8 (100)	2 (100)
нодулярная	3 (100)	5 (100)
язвенная	5 (100)	4 (100)
склеродермоподобная	3 (100)	2 (100)
стадия T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (n=47)		
поверхностная	7 (100)	2 (100)
нодулярная	2 (100)	7 (100)
язвенная	13/14 (92,8)*	7/9 (77,8)*
склеродермоподобная	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
<b>Гистологическое строение (n=74)</b>		
однотипное	33 (97)	22 (91,7)
сложное	10 (91)	9 (90)
в том числе «морфеа» (n=26)	13/14 (93)*	9/12 (75)*
<b>Локализация (n=74)</b>		
открытые участки	35 (94,6)	29 (90)
закрытые участки	8 (100)	2 (100)
в том числе неудобная локализация* (n=63)	33 (97,1)	26 (89,7)
<b>Характер течения (n=74)</b>		
первичный	37 (94,7)	18 (90)
рецидивный	6 (100)	13 (92,9)

ФДТ – фотодинамическая терапия

\* При оценке результатов лечения нами учитывалось расположение базальноклеточного рака в неблагоприятных в плане оперативного доступа анатомических областях и зонах с замедленной репарацией ввиду развитой мимической мускулатуры. Была выделена локализация, включавшая несколько участков (центральная часть лица, околоушная область, ушная раковина, волосистая часть головы), условно названная «неудобной»

(внутренний угол глаза, нососщечная складка, щека, носогубный треугольник, нос, околоушная область, ушная раковина) в I группе – 97,1% по сравнению со II – 89,7%.

Не наблюдали существенных различий при сравнении полностью регрессировавших первичных

(94,7% в I группе и 90% – во II) и рецидивных (92,9 и 100% соответственно) очагов базальноклеточного рака.

**Отдаленный результат лечения.** ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина оказывала выраженное влияние на заболевание, долгосрочно сдерживающее опухолевый рост. Так, в сроки наблюдения от 29 месяцев до 5 лет (в среднем  $4,9 \pm 0,2$  года) рецидив базальноклеточного рака кожи выявлен в 1 (2,3%) случае, через 29 месяцев после лечения первичного язвенного очага крыла носа в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> солидно-аденоидного гистологического типа. У остальных 97,7% пациентов безрецидивный период составил 5 лет. У больных, получивших ФДТ с внутриочаговым введением Фотодитазина, в сроки наблюдения от 30 месяцев до 5 лет (в среднем  $4,9 \pm 0,6$  года) также произошел рецидив язвенного базальноклеточного рака кожи (солидного гистологического типа в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) ушной раковины через 30 месяцев после лечения. У 96,8% пациентов из этой группы безрецидивный период составил 5 лет.

**Косметический результат лечения.** В I и II группах отмечался преимущественно отличный и хороший косметический результат лечения (в 74,4 и 77,4% случаев соответственно) и существенно реже удовлетворительный и неудовлетворительный (в 25,6 и 22,6% соответственно,  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

## Обсуждение

Полученные данные указывают на примерно равную эффективность при базальноклеточном раке кожи ФДТ с каждым из изученных фотосенсибилизаторов, с учетом как ближайших и отдаленных, так и косметических результатов. Вместе с тем ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина позволяет существенно улучшить (по сравнению с ФДТ с внутриочаговым введением Фотодитазина) ближайшие результаты лечения язвенной формы заболевания в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (с 77,8 до 92,8%) и базальноклеточного рака кожи наиболее агрессивного гистологического типа «морфеа» в однотипном и сложном вариантах (с 75 до 93% соответственно).

В настоящей работе подтверждены результаты предыдущих исследований. В то же время мы расширили представление о методе ФДТ, показав, что у больных с любой клинико-морфологической характеристикой базальноклеточного рака кожи полный регресс опухоли и безрецидивный период после ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизаторов Радахлорин и Фотодитазин

**Таблица 4.** Косметический результат лечения базальноклеточного рака

Косметический результат, %	Группа ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина, n=45	Группа ФДТ с внутриочаговым введением Фотодитазина, n=34
Неудовлетворительный	9,3	9,7
Удовлетворительный	16,3	12,9
Хороший	30,2	38,7
Отличный	44,2	38,7

оказались ничуть не хуже, чем у больных, перенесших ФДТ с классическим внутривенным введением фотосенсибилизатора [20, 33].

В данном исследовании доказана высокая эффективность внутриочагового введения фотосенсибилизаторов хлоринового ряда Радахлорин и Фотодитазин при проведении одного сеанса ФДТ базальноклеточного рака кожи. Показатели частоты полного регресса опухоли и 5-летнего безрецидивного периода выглядят особенно многообещающими с учетом того, что в исследование включены больные с различными клиническими формами опухоли, большинство из которых относились к стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, гистологическими типами (включая облигатно агрессивный тип «морфеа»), с преимущественным расположением очагов в труднодоступных для оперативного подхода и косметически значимых областях лица (периназальная, периорбитальная, периоральная, периаурикулярная зоны и др). Эффективность ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизаторов Радахлорин и Фотодитазин оказалась сопоставимой с эффективностью ФДТ с внутриочаговым введением других препаратов, используемых в лечении базальноклеточного рака кожи, например, Фотогем, Фотосенс, Фотолон, с частотой полного регресса 91,2–93,3%, 5-летним безрецидивным периодом 93,4–95% [29, 34, 35]. Среди больных склеродермоподобной формой базальноклеточного рака кожи стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> гистологического типа «морфеа» удалось достичь полного регресса опухоли только в 66,7% случаев. Хотя полученные в этой группе результаты не имеют необходимой статистической мощности, предполагается, что ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина и Фотодитазина может проявлять достаточную активность при долгосрочном контроле опухолевого роста у больных высокой группы риска.

Наши данные контрастируют с результатами других исследователей, отмечавших наступление

**Конфликт интересов**

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

**Благодарности**

Автор благодарит всех пациентов и их родственников, а также сотрудников медицинских учреждений – отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии, отделения патоморфологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, а также ГБУЗ МО «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, без которых проведение данного клинического исследования было бы невозможным

клинического эффекта (полного и частичного регресса базальноклеточного рака кожи) только после повторных сеансов ФДТ с внутриочаговым введением аминоклевулиновой кислоты, являющейся фотонеактивным предшественником светочувствительного протопорфирина IX в ходе биосинтеза гема [36, 37]. Отмеченная же нами высокая эффективность одного сеанса ФДТ с Радахлорином и Фотодитазинном была обусловлена непосредственным внутриочаговым введением фотоактивного вещества.

Настоящее исследование внесло свой вклад в систему доказательств того, что применение ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизаторов Радахлорин и Фотодитазин при базальноклеточном раке кожи не ухудшает ближайших и отдаленных результатов лечения. В связи с этим уместной была оценка косметических результатов лечения.

Кроме того, ФДТ с внутриопухолевым введением обоих фотосенсибилизаторов обеспечила статистически значимое превалирование отличных и хороших косметических результатов лечения, что имеет большое значение в связи с локализацией базальноклеточного рака кожи преимущественно в косметически значимых областях головы и шеи [2, 38].

Результаты нашего исследования позволяют расширить обоснования для использования ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора при нодулярной, язвенной и склеродермоподобной формах базальноклеточного рака кожи, их неудобном расположении, рецидивном характере течения и гистологическом типе «морфеа».

**Заключение**

Фотодинамическая терапия, впервые примененная для лечения опухолей в конце XX в. и официально одобренная государственными органами для лечения базальноклеточного рака, активно развивается в ряде стран, и интерес к ней не уменьшается. Наше исследование подтверждает эффективность ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизаторов Радахлорин и Фотодитазин при базальноклеточном раке кожи различных клинических форм, благоприятных и агрессивных гистологических типов, первичного и рецидивного характера течения, неблагоприятной локализации. ФДТ с внутриочаговым введением этих фотосенсибилизаторов, сопровождаясь минимальными побочными явлениями и приемлемым косметическим результатом, представляется перспективным и доступным методом лечения базальноклеточного рака кожи. ☺



## Литература

- Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol*. 1995;22(11):853–7. doi: 10.1111/j.1346-8138.1995.tb03935.x.
- Галил-Оглы ГА, Молочков ВА, Сергеев ЮВ, ред. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех; 2005. 872 с.
- Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, Kourt G, Chilov M, Sharma V, Benger R. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2):293–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.03.055.
- Ежова МН, Третьякова ЕИ. Клинико-морфологические особенности базально-клеточного рака кожи у жителей Московской области и результаты его лечения. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 1998;(4):17–20.
- Беренбейн БА. Опухоли кожи. В: Беренбейн БА, Студницин АА, ред. Дифференциальная диагностика кожных болезней. 2-е изд. М.: Медицина; 1989. с. 366–434.
- Писклакова ТП. Базально-клеточный рак и его классификация. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003;(6):6–7.
- Апатенко АК. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. М.: Медицина; 1973. 240 с.
- Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. *Cancer*. 1982;49(3):533–7. doi: 10.1002/1097-0142(19820201)49:3<533::AID-CNCR2820490322>3.0.CO;2-O
- Leffell DJ, Headington JT, Wong DS, Swanson NA. Aggressive-growth basal cell carcinoma in young adults. *Arch Dermatol*. 1991;127(11):1663–7. doi: 10.1001/archderm.1991.01680100063005.
- Kuflik EG. Cryosurgery. In: Schwartz RA, editor. *Skin cancer. Recognition and management*. 2<sup>nd</sup> edition. Malden: Blackwell Publishing; 2008. p. 376–384.
- Пачес АИ, Шенталь ВВ, Птуха ТП, Рикберг АБ, Трушкевич ЛИ. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. М.: Медицина; 1978. 168 с.
- Ashby MA, Smith J, Ainslie J, McEwan L. Treatment of nonmelanoma skin cancer at a large Australian center. *Cancer*. 1989;63(9):1863–71. doi: 10.1002/1097-0142(19900501)63:9<1863::AID-CNCR2820630934>3.0.CO;2-4.
- Kopf AW, Bart RS, Schragger D, Lazar M, Popkin GL. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 1977;113(4):439–43. doi: 10.1001/archderm.1977.01640040047006.
- Taylor GA, Barisoni D. Ten years' experience in the surgical treatment of basal-cell carcinoma. A study of factors associated with recurrence. *Br J Surg*. 1973;60(7):522–5. doi: 10.1002/bjs.1800600706.
- Bellnier DA, Henderson BW. Determinants for photodynamic tissue destruction. In: Henderson BW, Dougherty TJ, editors. *Photodynamic therapy: basic principles and clinical applications*. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 117–27.
- Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(6):443–56. doi: 10.1093/jnci/85.6.443.
- Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(12):889–905. doi: 10.1093/jnci/90.12.889.
- He XY, Sikes RA, Thomsen S, Chung LW, Jacques SL. Photodynamic therapy with photofrin II induces programmed cell death in carcinoma cell lines. *Photochem Photobiol*. 1994;59(4):468–73. doi: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05066.x.
- Baas P, Saarnak AE, Oppelaar H, Neering H, Stewart FA. Photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin for basal cell carcinoma: a phase I/II study. *Br J Dermatol*. 2001;145(1):75–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04284.x.
- Волгин ВН, Странадко ЕФ, Соколова ТВ, Ламоткин ИА, Рябов МВ. Оптимизация режимов фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи с фотосенсом. *Лазерная медицина*. 2007;11(1):50–4.
- Oseroff AR, Blumenson LR, Wilson BD, Mang TS, Bellnier DA, Parsons JC, Frawley N, Cooper M, Zeitouni N, Dougherty TJ. A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin) for treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med*. 2006;38(5):417–26. doi: 10.1002/lsm.20363.
- Lui H, Hobbs L, Tope WD, Lee PK, Elmets C, Provost N, Chan A, Neyndorff H, Su XY, Jain H, Hamzavi I, McLean D, Bissonnette R. Photodynamic therapy of multiple nonmelanoma skin cancers with verteporfin and red light-emitting diodes: two-year results evaluating tumor response and cosmetic outcomes. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):26–32. doi: 10.1001/archderm.140.1.26.
- Cappugi P, Campolmi P, Mavilia L, Prignano F, Rossi R. Topical 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy in dermatology: a minireview. *J Chemother*. 2001;13(5):494–502. doi: http://dx.doi.org/10.1179/joc.2001.13.5.494.
- Morton CA. The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology: is PDT superior to standard treatments? *J Dermatolog Treat*. 2002;13 Suppl 1:S25–9. doi: 10.1080/095466302317414672.
- Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley N, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(3):134–41. doi: 10.1034/j.1600-0781.2003.00024.x.
- Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, Taylor D, Anstey AV. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol*. 2001;144(3):567–74. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04085.x.
- Wilson BD, Mang TS, Stoll H, Jones C, Cooper M, Dougherty TJ. Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1992;128(12):1597–601. doi: 10.1001/archderm.1992.04530010035004.
- Сухова ТЕ, Молочков ВА, Романко ЮС, Матвеева ОВ, Решетников АВ. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе. *Альманах клинической медицины*. 2008;18:14–21.
- Странадко ЕФ. Фотодинамическая терапия. В: Скобелкин ОК, ред. *Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике*. М.: ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ; 1997. с. 173–84.
- Таранец ТА, Сухова ТЕ, Романко ЮС. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда Фотолон. *Альманах клинической медицины*. 2007;15:283–8.
- World Health Organization. *WHO Handbook for Reporting results of Cancer Treatment*. WHO offset publication No. 48. Geneva: World Health Organization; 1979. p. 22–30.
- Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, Wong GA, Grob JJ, Varma S, Wolf P. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):17–23. doi: 10.1001/archderm.140.1.17.
- Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ, Молочков ВА, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Таранец ТА. Базальноклеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004;(6):6–10.
- Сухова ТЕ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Коренев СВ, Прокофьев АА. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи (сообщение 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010;(2):4–10.
- Сухова ТЕ, Таранец ТА. Экспериментально-клиническое исследование применения фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи. *Альманах клинической медицины*. 2006;9:128–34.



36. Chapas A, Zeltser R, Geronemus R, Gilchrist B. Intralesional photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(Suppl 18):27.

## References

1. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol.* 1995;22(11):853–7. doi: 10.1111/j.1346-8138.1995.tb03935.x.
2. Galil-Ogly GA, Molochkov VA, Sergeev YuV, editors. *Dermatonekologiya [Dermato-oncology]*. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2005. 872 p. (in Russian).
3. Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, Kourt G, Chilov M, Sharma V, Benger R. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(2):293–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.03.055>.
4. Ezhova MN, Tret'yakova EI. Kliniko-morfologicheskie osobennosti bazal'no-kletochnogo raka kozhi u zhitel'ey Moskovskoy oblasti i rezul'taty ego lecheniya [Clinical and morphological characteristics of basal cell skin cancer in the population of the Moscow Region and results of its treatment]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 1998;(4):17–20 (in Russian).
5. Berenbeyn BA. Opukholi kozhi [Skin tumors]. In: Berenbeyn BA, Studnitsin AA, editors. *Differentsial'naya diagnostika kozhnykh bolezney [Skin diseases: differential diagnosis]*. 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: Meditsina; 1989. p. 366–434 (in Russian).
6. Pisklavkova TP. Bazal'no-kletochnyy rak i ego klassifikatsiya [Basal-cell carcinoma of the skin and its classification]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2003;(6):6–7 (in Russian).
7. Apatenko AK. Epitelial'nye opukholi i poroki razvitiya kozhi [Epithelial tumors and congenital abnormalities of the skin]. Moscow: Meditsina; 1973. 240 p. (in Russian).
8. Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. *Cancer.* 1982;49(3):533–7. doi: 10.1002/1097-0142(19820201)49:3<533::AID-CNCR2820490322>3.0.CO;2-O
9. Leffell DJ, Headington JT, Wong DS, Swanson NA. Aggressive-growth basal cell carcinoma in young adults. *Arch Dermatol.* 1991;127(11):1663–7. doi: 10.1001/archderm.1991.01680100063005.
10. Kuflik EG. Cryosurgery. In: Schwarts RA, editor. *Skin cancer. Recognition and management.* 2<sup>nd</sup> edition. Malden: Blackwell Publishing; 2008. p.376–384.
11. Paches AI, Shental VV, Ptukha TP, Rikberg AB, Trushkevich LI. Kriogenyy metod lecheniya opukholey golovy i shei [Cryogenic treatment of head and neck tumors: a manual]. Moscow: Meditsina; 1978. 168 p. (in Russian).
12. Ashby MA, Smith J, Ainslie J, McEwan L. Treatment of nonmelanoma skin cancer at a large Australian center. *Cancer.* 1989;63(9):1863–71. doi: 10.1002/1097-0142(19900501)63:9<1863::AID-CNCR2820630934>3.0.CO;2-4.
13. Kopf AW, Bart RS, Schragger D, Lazar M, Popkin GL. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1977;113(4):439–43. doi: 10.1001/archderm.1977.01640040047006.
14. Taylor GA, Barisoni D. Ten years' experience in the surgical treatment of basal-cell carcinoma. A study of factors associated with recurrence. *Br J Surg.* 1973;60(7):522–5. doi: 10.1002/bjcs.1800600706.
15. Bellnier DA, Henderson BW. Determinants for photodynamic tissue destruction. In: Henderson BW, Dougherty TJ, editors. *Photodynamic therapy: basic principles and clinical applications.* New York: Marcel Dekker; 1992. p. 117–27.
16. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(6):443–56. doi: 10.1093/jnci/85.6.443.
17. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(12):889–905. doi: 10.1093/jnci/90.12.889.
18. He XY, Sikes RA, Thomsen S, Chung LW, Jacques SL. Photodynamic therapy with photofrin II induces programmed cell death in carcinoma cell lines. *Photochem Photobiol.* 1994;59(4):468–73. doi: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05066.x.
19. Baas P, Saarnak AE, Oppelaar H, Neering H, Stewart FA. Photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin for basal cell carcinoma: a phase I/II study. *Br J Dermatol.* 2001;145(1):75–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04284.x.
20. Volgin VN, Stranadko EF, Sokolova TV, Lamotkin IA, Ryabov MV. Optimizatsiya rezhimov fotodinamicheskoy terapii bazal'no-kletochnogo raka kozhi s fotosensom [Optimization of photodynamic therapy regimes applied for treating basal-cell skin cancer with Photosense]. *Lazernaya meditsina.* 2007;11(1):50–4 (in Russian).
21. Oseroff AR, Blumenson LR, Wilson BD, Mang TS, Bellnier DA, Parsons JC, Frawley N, Cooper M, Zeitouni N, Dougherty TJ. A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin) for treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2006;38(5):417–26. doi: 10.1002/lsm.20363.
22. Lui H, Hobbs L, Tope WD, Lee PK, Elmets C, Provost N, Chan A, Neyndorff H, Su XY, Jain H, Hamzavi I, McLean D, Bissonnette R. Photodynamic therapy of multiple nonmelanoma skin cancers with verteporfin and red light-emitting diodes: two-year results evaluating tumor response and cosmetic outcomes. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):26–32. doi: 10.1001/archderm.140.1.26.
23. Cappugi P, Campolmi P, Mavilia L, Prignano F, Rossi R. Topical 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy in dermatology: a minireview. *J Chemother.* 2001;13(5):494–502. doi: <http://dx.doi.org/10.1179/joc.2001.13.5.494>.
24. Morton CA. The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology: is PDT superior to standard treatments? *J Dermatolog Treat.* 2002;13 Suppl 1:S25–9. doi: 10.1080/095466302317414672.
25. Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19(3):134–41. doi: 10.1034/j.1600-0781.2003.00024.x.
26. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, Taylor D, Anstey AV. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol.* 2001;144(3):567–74. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04085.x.
27. Wilson BD, Mang TS, Stoll H, Jones C, Cooper M, Dougherty TJ. Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1992;128(12):1597–601. doi: 10.1001/archderm.1992.04530010035004.
28. Sukhova TE, Molochkov VA, Romanko YuS, Matveeva OV, Reshetnikov AV. Lechenie bazal'no-kletochnogo raka kozhi na sovremennom etape [The present day therapy of cutaneous basal cell carcinoma]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2008;18:14–21 (in Russian).
29. Stranadko EF. Fotodinamicheskaya terapiya [Photodynamic therapy]. In: Skobelkin OK, editor. *Primenenie nizkointensivnykh lazerov v klinicheskoy praktike [The use of low intensity lasers in the clinical practice]*. Moscow: State Scientific Center of Laser Medicine; 1997. p. 173–84 (in Russian).
30. Taranets TA, Sukhova TE, Romanko YuS. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'nokletochnogo raka kozhi s lokal'nym i vnutrivennyim ispol'zovaniem fotosensibilizatora khlorinovogo ryada Fotolon [Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with a local and intravenous administration of a chlorine class photosensitizer Fotolon]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2007;15:283–8 (in Russian).
31. World Health Organization. *WHO Handbook for Reporting results of Cancer Treatment.* WHO offset publication No. 48. Geneva: World Health Organization; 1979. p. 22–30.
32. Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, Wong GA, Grob JJ, Varma S, Wolf P. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):17–23. doi: 10.1001/archderm.140.1.17.
33. Romanko YuS, Kaplan MA, Popuchiev VV, Molochkov VA, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Taranets TA. Bazal'nokletochnyy rak kozhi: problemy lecheniya i sovremennyye aspekty



- fotodinamicheskoy terapii [Basal cell carcinoma of the skin: the problems of treatment and the current aspects of photodynamic therapy]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2004;(6):6–10 (in Russian).
34. Sukhova TE, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Korenev SV, Prokof'ev AA. Vnutritkanevoy variant vvedeniya fotosensibilizatora pri fotodinamicheskoy terapii bazal'no-kletchnogo raka kozhi (soobshchenie 1) [The intra-tissue administration of a photosensitizer during photodynamic therapy of basal cell skin cancer (report 1)]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2010;(2):4–10 (in Russian).
35. Sukhova TE, Taranets TA. Eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie primeneniya fotodinamicheskoy terapii bazal'nokletchnogo raka kozhi [The experimental and clinical study of the use of photodynamic therapy for basal cell skin cancer]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2006;9:128–34 (in Russian).
36. Chapas A, Zeltser R, Geronemus R, Gilchrest B. Intralesional photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer. Lasers Surg Med. 2006; 38(Suppl 18):27.
37. Cappugi P, Mavilia L, Campolmi P, Reali EF, Mori M, Rossi R. New proposal for the treatment of nodular basal cell carcinoma with intralesional 5-aminolevulinic acid. J Chemother. 2004;16(5):491–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1179/joc.2004.16.5.491>.
38. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). J Am Acad Dermatol. 1991;24(1):1–13.

## Comparative assessment of the efficacy of photodynamic therapy of basal cell skin cancer with the intralesional administration of Radachlorin and Fotoditazin

Sukhova T.E.<sup>1</sup>

**Background:** Photodynamic therapy (PDT) is increasingly used for non-invasive destruction of basal cell skin cancer mediated by a photochemical reaction. There is no evidence-based data on its efficacy. **Aim:** To compare the objective response of basal cell skin cancer of various clinical types, stages, histological types, course and localization to PDT with the intralesional administration of photosensitizers Radachlorin and Fotoditazin. **Materials and methods:** From March 2007 to March 2010, the study recruited 74 patients with primary and relapsing solid basal skin cancer (ulcerated, 40.5% of patients, superficial, 24%, nodular, 21.5%, scleroderma-like, 14%), stage I–II (mostly T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>); with localization that was unfavorable in terms of relapses and inconvenient for treatment application. The tumors were of a uniform complex histological type and of a morphea type. The patients were administered one course of PDT with an intralesional administration of chlorine photosensitizers. The group I (n=45) was administered Radachlorin (0.5–1 mL per 1 cm<sup>2</sup> of the tumor surface), group II (n=34) was administered Fotoditazin (0.3–0.5 mL per 1 cm<sup>2</sup> of the tumor surface). For all patients the light dose was chosen at 300 J/cm<sup>2</sup>, the light source being the medical laser device LAMI with a wave length of 662 ± 3 nm, class II A. Clinical and cytological regression of the lesions at 3 months after treatment was chosen as a primary study endpoint. The secondary endpoints were a stable clinical and cytological response at 12 months after treatment. Thereafter, a relapse-free period was assessed annually up to 5 years after treatment. In addition, adverse reactions to treatment were registered up to 2 months and cosmetic results were assessed at 12 months after PDT. The treatment results were assessed in

all patients. **Results:** Complete regression of basal cell skin cancer was found in 43 (95.5%) of patients from the group I and in 31 (91.2%) patients from the group II. Partial regression was seen in 2 (4.5%) and 3 (8.8%) of patients, respectively; these patients were subsequently cured by repeated courses of PDT. In both groups, there was no difference in the early treatment results in patients with various clinical forms of basal cell skin cancer at T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (p > 0.05). There was a significant improvement in the treatment results for the ulcer type of the tumor at stage T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>: 92.8% in the group I and 77.8% in the group II (p < 0.05). The long-term follow-up showed a 5-year relapse-free disease in 42 (97.7%) of 43 cured patients of the group I and in 30 (96.8%) of 31 patients in the group II. Adverse events were seen in all patients; however, they were limited to short-term unavoidable adverse reactions such as skin hyperemia, edema, exudation, paresthesia and pain. Eight (8) per cent of patients from the group I and 6% from the group II had their blood pressure values increase. An excellent and good cosmetic result after PDT was observed in the majority of patients (74.4% in the group I and 77.4% in the group II). **Conclusion:** PDT with the intralesional administration of photosensitizers Radachlorin and Fotoditazin is an effective treatment approached for any clinical and morphological type of basal cell skin cancer. It is associated with minimal adverse reactions and has an acceptable cosmetic result.

**Key words:** photodynamic therapy, basal cell cancer, intralesional administration of photosensitizers

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-78-87

**Sukhova Tat'yana E.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermatology Department<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 141 60 27.  
 E-mail: tats64@mail.ru

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



# Опыт лечения множественной базалиомы при синдроме Горлина – Гольтца

Третьякова Е.И.<sup>1</sup>

**Цель** – оценка клинической эффективности методов лечения множественной базалиомы при синдроме Горлина – Гольтца. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения различными методами у 23 больных с синдромом Горлина – Гольтца, наблюдательный период составил 25 лет. В зависимости от метода терапии были выделены 4 группы. В 1-й группе 18 пациентов получали лечение криодеструкцией, удалено 158 поверхностных и язвенных базалиом  $T_1N_0M_0$ ,  $T_2N_0M_0$ ,  $T_3N_0M_0$ ; во 2-й группе 5 пациентов получали фотодинамическую терапию, удалено 78 поверхностных, нодулярных и язвенных базалиом  $T_1N_0M_0$ ,  $T_2N_0M_0$ ,  $T_3N_0M_0$ ; в 3-й группе 3 пациента получали лазероиндуцированную термотерапию, удалено 16 поверхностных базалиом  $T_1N_0M_0$ ; в 4-й группе 5 пациентов получали наружную химиотерапию Мардил Селеном, удалено 18 поверхностных и язвенных базалиом  $T_1N_0M_0$ . В качестве источников излучения для проведения фотодинамической терапии и лазероиндуцированной

термотерапии использовали лазерные установки с накачкой на парах меди и перестраиваемой длиной волны Металаз М1 и полупроводниковый инфракрасный лазер ЛАМИ. Фотодинамическую терапию проводили с фотосенсибилизаторами Фотогем и Радахлорин. Результаты лечения и безрецидивный период оценивали ежегодно у всех больных в сроки до 5 лет после лечения. **Результаты.** После проведения криодеструкции выздоровление наступило у 83,3%, улучшение – у 16,7% больных с синдромом Горлина – Гольтца, излечены 153 базалиомы. Рецидивы в сроки от 1 до 3 лет отмечены у 16,7% пациентов, рецидивировали 9 базалиом. После фотодинамической терапии выздоровление наступило у 80%, улучшение – у 20% пациентов, излечены 73 базалиомы. Рецидивы в сроки от 1 до 3 лет отмечены у 20% больных, рецидивировали 2 базалиомы. После лазероиндуцированной термотерапии выздоровление наступило в 100% наблюдений, излечены 16 базалиом. Рецидивы в сроки от 1 до 2 лет зарегистрированы

у 33% пациентов, рецидивировали 4 базалиомы. После наружной химиотерапии Мардил Селеном выздоровление наступило в 80%, улучшение – в 20% случаев, излечены 12 базалиом. Рецидивы в сроки от 1 до 3 лет отмечены у 20% больных с синдромом Горлина – Гольтца, рецидивировали 3 базалиомы. **Заключение.** Учитывая особенности заболевания и значительный арсенал средств и неинвазивных способов, ни один из предлагаемых методов лечения множественной базалиомы, ассоциированной с синдромом Горлина – Гольтца, не способен надежно предотвращать рецидивы болезни. Помимо радикального лечения необходимо проведение превентивной терапии ароматическими ретиноидами.

**Ключевые слова:** синдром Горлина – Гольтца, множественная базалиома, криодеструкция, фотодинамическая терапия, лазероиндуцированная термотерапия, Мардил Селен

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-88-95

**Н**аследственные злокачественные заболевания включают более 200 нозологий [1, 2]. Синдром Горлина – Гольтца (син.: невобазоцеллюлярный синдром, синдром базальноклеточных невусов, синдром невоидной клеточной эпителиомы; MIM 109400) – полиорганный синдром, генетически детерминированный, наследуемый по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Его ассоциация с различными опухолями, включая базалиому, обусловлена мутациями 9-й хромосомы в генах *PTCH1*, *PTCH2* или *SUFU* [3, 4].

Синдром поражает кожу, скелет и другие органы: мягкие ткани, глаза, центральную нервную систему, железы внутренней секреции. Кардинальными симптомами синдрома Горлина – Гольтца считаются множественная базалиома (рис. 1 и 2), точечные углубления на ладонях и подошвах, одонтогенные кератокисты верхней и нижней челюстей, дополнительные – аномалии развития костей черепа, ребер, позвоночника, субкортикальные кисты длинных трубчатых костей, гипертелоризм, косоглазие, врожденная слепота, глаукома, катаракта, медуллобластома, обызвествление серпа большого



мозга, агенезия мозолистого тела, умственная отсталость, гипогонадизм, патология гипофиза и других желез внутренней секреции, эпидермальные кисты, фибромы, милиум, липомы, пигментные невусы и др. [5, 6, 7].

В отличие от первично-множественной базалиомы, при синдроме Горлина – Гольтца эти опухоли появляются в молодом возрасте (между пубертатом и 35 годами), протекают более агрессивно, нередко резистентны к проводимой терапии, чаще рецидивируют, могут трансформироваться в метатипический рак и даже метастазировать [4, 5]. Анализ генетических расстояний и выявление иммуногенетических различий между больными с синдромом Горлина – Гольтца (ассоциация с HLA A10 и B14) и первично-множественной базалиомой (ассоциация с HLA B14) свидетельствуют, что множественная базалиома при синдроме Горлина – Гольтца и вне его должны рассматриваться как разные заболевания [8].

Вследствие особенностей течения базалиом при синдроме Горлина – Гольтца традиционно используемые методы лечения этой опухоли (хирургическое иссечение, лучевая и иммунотерапия, лазерная и электрокоагуляция), как правило, не приводят к положительным результатам и излечению новообразований. Поиск эффективных и щадящих методов лечения ведется по разным направлениям. Мы изучили клиническую эффективность новых методов лечения базалиом при синдроме Горлина – Гольтца.

## Материал и методы

Поскольку синдром Горлина – Гольтца представляет собой системное заболевание с мультилокальным возникновением базалиом, их лечение существенно отличается от такового при солитарной и первично-множественной базалиомах [9]. При ведении пациентов мы использовали криодеструкцию, фотодинамическую терапию, лазероиндуцированную термотерапию, обработку базалиом Мардил Селеном, химиотерапию с внутримышечным и лимфотропным введением хлорида проспидия (препарат Проспидин).

**Криодеструкция** базалиом заключается в разрушении опухоли путем ее замораживания жидким азотом. Гибель опухолевых клеток происходит из-за образования на месте воздействия вне- и внутриклеточных кристалликов льда, приводящих к аноксии и некрозу ткани, а также гуморальному и клеточно-опосредованному ответу всего организма на криовоздействие [10, 11]. Сегодня это наиболее распространенный инвазивный метод лечения базалиом. Он эффективен

**Третьякова Елена Игоревна** – канд. мед. наук, науч. сотр., отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (916) 170 89 46.  
 E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

при лечении опухолей небольшого размера различных локализаций и форм, включая первично-множественную базалиому, и не рекомендует-ся при макронодулярном и большом (свыше 5 см) диаметре опухоли, а также в случае выраженной инфильтрации подлежащих тканей (инфильтративном типе и склеродермоподобной базалиоме («морфеа»)) [10, 11]. После криодеструкции могут формироваться атрофические и гипертрофические рубцы, участки гипо- и гиперпигментации, на волосистой части головы – участки стойкого облысения, возникать нейропатии.

**Фотодинамическая терапия** (ФДТ) – неинвазивный метод лечения злокачественных новообразований, основанный на способности фотосенсибилизатора накапливаться преимущественно в опухолевой ткани. Под действием лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в присутствии кислорода происходит фотохимическая реакция с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, приводящая к избирательной гибели злокачественных клеток опухоли и ее сосудистой стромы, некрозу и лизису новообразования и замещению соединительной тканью. Механизм фотоповреждения связывают также с подавлением опухолевой васкуляризации, поражением плазматических мембран, митохондрий, ядер, самым тепловым эффектом, образованием цитотоксических продуктов и иммуномодулирующих цитокинов – интерлейкинов 1 и 2 [12, 13]. Для проведения ФДТ используют фотосенсибилизаторы первого и второго поколения: порфирины (Фотогем, Фотофрин, Фотосан), фталоцианины (Фотосенс), хлорины (Фотолон, Фотодитазин, Радахлорин), препараты 5-аминолевулиновой кислоты (Аласенс). Методики ФДТ включают внутривенное, внутриочаговое (внутриканальное) и аппликационное введение фотосенсибилизатора [12, 13, 14].

По сравнению с другими методами лечения базалиомы преимуществами ФДТ являются селективность действия на опухолевую ткань, возможность многократного повторения процедуры при первично-множественном опухолевом процессе, в случае большого размера и при рецидиве базалиомы, возможность удаления в труднодоступных местах и комбинирования с химиотерапией, иммунотерапией и гипертермией, хороший косметический эффект [14]. Широкое использование ФДТ ограничивает необходимость применения дорогостоящей лазерной аппаратуры и фотосенсибилизаторов, необходимость соблюдения пациентом ограниченного светового режима.

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



**Рис. 1.** Синдром Горлина – Гольца: на лице множественные поверхностные язвенные и нодулярные базалиомы, милиум, актинический кератоз



**Рис. 2.** Синдром Горлина – Гольца: на спине множественные поверхностные базалиомы, язвенная базалиома

*Лазероиндуцированная термотерапия (ЛИТТ)* – неинвазивный метод лечения, основанный на локальной гипертермии злокачественной опухоли под действием лазерного излучения, приводящей к избирательному перегреву ее тканей без повреждения окружающей здоровой ткани. Повышение температуры внутри опухоли до 42–43 °С приводит к сосудистому отеку,

микротромбозам, хронической гипоксии, истощению запасов аденозинтрифосфата, нарушению репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетках, продукции белков теплового шока и необратимым повреждениям за счет запуска прямого (некроз) и непрямого (апоптоз) пути опухолевой деструкции [15, 16].

Метод ЛИТТ универсален, сочетается практически со всеми методами лечения базалиом, имеет высокие экономические показатели. ЛИТТ эффективна при лечении микронодулярных и поверхностных базалиом небольшого размера различных локализаций, в том числе в труднодоступных местах, при первично-множественной базалиоме, отличается хорошими косметическими результатами и переносимостью [15, 16].

*Химиотерапия* (применение цитостатических препаратов) больным первично-множественной базалиомой, как правило, проводится в составе комбинированного (сочетание двух видов противоопухолевой терапии) или комплексного (сочетание трех ее видов) лечения строго индивидуально с учетом общего состояния организма, эффективности предыдущих курсов лечения. Отечественный цитостатический препарат Проспидин, обладающий высокой эпидермотропной противоопухолевой активностью, вводят в мышцу, вену или лимфотропно до курсовой дозы 2–4 г. В ряде случаев цитостатические препараты (блеомицин, метотрексат, циклофосфамид) применяют в виде внутрикожных или подкожных инъекций в очаг базалиомы или в пограничную с ней здоровую кожу [3, 17]. В результате курса химиотерапии размеры и глубина инвазии опухолей уменьшаются. Крио-, лазерное воздействие, деструкцию наружными противоопухолевыми средствами применяют, достигнув половинной курсовой дозы цитостатика или на завершающем этапе [3, 11, 17].

Химиотерапия показана при первично-множественной базалиоме, в том числе при синдроме Горлина – Гольца, язвенных очагах большого размера и в случае выраженной инвазии в подлежащие ткани, при неэффективности предшествующих традиционных методов лечения. Химиотерапию не применяют при выраженном истощении больного, диссеминации опухолевого процесса, активном туберкулезе, исходном угнетении гемопоэза, патологии сердечно-сосудистой системы [3, 11, 17].

В качестве монотерапии первично-множественной базалиомы, а также в составе комбинированного или комплексного лечения этой опухоли высокоэффективным наружным



химиотерапевтическим средством признан препарат *Мардил Селен*. Он представляет собой раствор селенистой кислоты (0,45% в пересчете на селен) в 70% 2,2-дихлорпропионовой кислоте. При наружном применении препарат способен прерывать рост и жизнедеятельность патологически измененных клеток посредством ангиокоагуляции, дегидратации и девитализации. Его воздействие приводит к обезвоживанию, мумифицированию тканей с формированием сухого струпа. Заживление под струпом происходит без вторичного инфицирования и деформации прилегающих тканей. Мардил Селен не абсорбируется организмом, нетоксичен, хорошо переносится пациентом [18].

Мардил Селен предназначен для лечения доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований кожи. Метод универсален, сочетается с другими методами лечения базалиомы, характеризуется высокой комплаентностью, имеет хорошие экономические показатели, эффективен при лечении опухолей небольшого размера различных локализаций и форм; его применение не рекомендуется в случаях выраженной инфильтрации подлежащих тканей [18].

Мы провели ретроспективный анализ результатов лечения различными методами у 23 больных с синдромом Горлина – Гольтца; наблюдательный период составил 25 лет (с 1990 по 2015 г.). Среди пациентов было 12 (52,2%) мужчин, 11 (47,8%) женщин. Возраст больных варьировал от 17 до 62 лет, средний возраст 46,7 года (мужчины – 44,4, женщины – 49,1 года).

В каждом случае диагноз синдрома Горлина – Гольтца устанавливался на основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторных исследований и функциональной диагностики. Базалиомы, диагностированные у всех 23 больных, ассоциировались с ладонно-подошвенными вдавлениями (у 22 (95,7%) пациентов), а также доброкачественными (в 15 (65,2%) наблюдениях) и злокачественными опухолями кожи (у 5 (21,7%) пациентов), кератокистами в теле верхней и нижней челюстей (у 14 (60,9%)) и другой костной патологией (у 4 (17,4%)), болезнями глаз (у 7 (30%)), нервной системы (у 10 (43,4%)), эндокринными (у 5 (21,7%)) и гинекологическими заболеваниями (у 3 (13%) пациентов). Среднее количество очагов базалиомы у одного больного составило 25,1 [8].

У всех пациентов диагноз базалиомы устанавливался на основании клинической картины и результатов гистологического (исследовали 39 опухолей) или цитологического исследования. Среди гистологических типов

исследованных нами базалиом встречались солидный ( $n = 18$  (46,1%)) и поверхностный мультицентрический ( $n = 12$  (30,8%)), реже – аденоидный ( $n = 2$  (5,1%)) и солидно-аденоидный ( $n = 4$  (10,3%)) типы опухолей.

Размеры  $T_1N_0M_0$  имели 502 (87%),  $T_2N_0M_0$  – 50 (8,7%),  $T_3N_0M_0$  – 25 (4,3%) базалиом. У 12 (52,1%) больных все опухоли были поверхностными, у 1 (4,4%) – нодулярными, у 1 (4,4%) – язвенными, сочетание различных форм базалиомы мы отмечали у 9 (39,1%) пациентов. Рецидивы базалиомы после различных методов лечения имели 18 (78,3%) человек [8].

Больные были разделены на 4 группы. В 1-й группе лечение криодеструкцией получали 18 пациентов, удалено 158 поверхностных и язвенных базалиом  $T_1N_0M_0$ ,  $T_2N_0M_0$ ,  $T_3N_0M_0$ ; во 2-й группе фотодинамическую терапию получали 5 пациентов, удалено 78 поверхностных, нодулярных и язвенных базалиом  $T_1N_0M_0$ ,  $T_2N_0M_0$ ,  $T_3N_0M_0$ ; в 3-й группе лазероиндуцированную термотерапию получали 3 пациента, удалено 16 поверхностных базалиом  $T_1N_0M_0$ ; в 4-й группе наружную химиотерапию Мардил Селеном получали 5 пациентов, удалено 18 поверхностных и язвенных базалиом  $T_1N_0M_0$ .

В качестве источников излучения для проведения фотодинамической терапии и лазероиндуцированной термотерапии использовали лазерные установки с накачкой на парах меди и перестраиваемой длиной волны Металаз М1 и полупроводниковый инфракрасный лазер ЛАМИ. При проведении фотодинамической терапии использовали фотосенсибилизаторы Фотогем и Радахлорин.

Результаты лечения и безрецидивный период оценивались ежегодно у всех больных в сроки до 5 лет после лечения.

## Результаты и обсуждение

Криодеструкцию как монометод мы проводили 3 (16,7%) пациентам с синдромом Горлина – Гольтца, удалили 14 базалиом. В составе комбинированной (с цитостатиком Проспидином, на курс 2,5–3,5 г) терапии криовоздействие получили 15 (83,3%) пациентов, удалили 144 базалиомы. Жидкий азот наносили аппликационным методом с помощью зондов различного диаметра дважды с самопроизвольным оттаиванием и обязательным захватом здоровой ткани на 0,3–0,5 см в зависимости от формы, локализации базалиомы и степени ее инвазивного роста. Время экспозиции зависело от характера опухоли и составляло от 1 до 2 минут. После процедуры проводилась



местная обработка 5% водным раствором перманганата калия или гелем Эгаллохит, а при развитии вторичной инфекции – антибиотикотерапия.

Переносимость процедуры была хорошей, болевые ощущения незначительно выражены и не требовали премедикации. Непосредственно после криовоздействия мы отмечали отек, гиперемию, экссудацию с образованием пузыря, затем формирование некроза и струпа. Средняя продолжительность отека окружающих тканей была  $6,4 \pm 2$  дня, средняя продолжительность формирования струпа и его отторжения –  $9,6 \pm 3$  и  $27,4 \pm 3$  дня соответственно.

Сроки наблюдения больных после криодеструкции составили от 1 года до 10 лет. У получивших только криодеструкцию клиническое и этиологическое выздоровление наступило в 2 наблюдениях, излечены 9 базалиом. Улучшение мы отмечали у 1 пациента с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 4 базалиомы, 1 опухоль уменьшилась в размере более чем на 50%. После комбинированного лечения клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 13 больных, излечены 98 базалиом. Улучшение наступило у 2 пациентов, у которых полностью излечены 42 опухоли, уменьшились в размере более чем на 50% 4 базалиомы. Таким образом, всего выздоровление наступило у 15 (83,3%) больных с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 153 опухоли. На месте удаленных опухолей формировались округлые или неправильной формы плотноватые рубцы, не спаянные с подлежащей тканью, нередко с исходом в гипо- и гиперпигментацию, косметический результат был удовлетворительным и хорошим.

Рецидивы после криодеструкции мы отмечали у 3 (16,7%) пациентов (рецидивировали 9 базалиом) в сроки от 1 до 3 лет.

ФДТ как монотерапию мы проводили 5 (21,7%) больным с синдромом Горлина – Гольтца, в целом лечению было подвергнуто 78 базалиом. Использовались Фотогем – фотосенсибилизатор первого поколения группы порфиринов, препарат вводили внутривенно капельно на физрастворе из расчета 2 мг/кг, и Радахлорин – фотосенсибилизатор второго поколения, относящийся к хлоринам, который вводился внутривенно из расчета 2–3,5 мг/см<sup>2</sup> опухоли. ФДТ с применением Фотогема получили 3 (13%) пациента, лечили 63 опухоли, Радахлорина – 2 (8,7%) пациента, лечению подвергались 15 базалиом.

В качестве источников лазерного излучения использовали Металаз М1 (лазерная установка

с накачкой на парах меди и перестраиваемой длиной волны 511, 578, 620–680 нм) и ЛАМИ (полупроводниковый лазерный аппарат с непрерывным/импульсным режимами излучения, длиной волны излучения  $662 \pm 3$  нм, мощностью излучения на конце световодов 1,3 Вт). Световая энергия подводилась перпендикулярно к поверхности опухоли, использовались гибкие кварцевые моноволоконные торцевые световоды и световоды с линзой. Облучение велось несколькими полями диаметром 1–5 см. Плотность мощности излучения составляла 0,15–0,56 Вт/см<sup>2</sup>, плотность поглощенной световой энергии – 300–600 Дж/см<sup>2</sup>, время облучения – 20–40 минут на одно поле. Для премедикации использовали растворы лидокаина или кеторолака. Переносимость ФДТ была удовлетворительной, боль, жжение и парестезии после обезболивания выражены незначительно, температурная и аллергическая реакции отсутствовали. Процедура ФДТ проводилась однократно.

В связи с повышенной фоточувствительностью после ФДТ с использованием Фотогема больные соблюдали ограниченный световой режим 30 дней, Радахлорина – 1–2 дня. По окончании процедуры в течение 7 дней пациенты получали антиоксиданты (витамины С, А, Е, бета-каротин), проводилась местная обработка 5% водным раствором перманганата калия, а при развитии вторичной инфекции назначались антибиотики.

Непосредственно после ФДТ мы отмечали отек, гиперемию, экссудацию, через несколько дней формировался струп. Средняя продолжительность отека окружающих тканей составила  $3,8 \pm 1,7$  дня, средняя продолжительность формирования струпа и его отторжения –  $4,8 \pm 2$  и  $21,8 \pm 2$  дня соответственно.

Сроки наблюдения больных после ФДТ составили от 1 года до 5 лет. После ФДТ с использованием Фотогема клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 2 больных с синдромом Горлина – Гольтца, излечены 36 базалиом. Улучшение мы отмечали у 1 пациента, полностью излечены 22 базалиомы, 5 опухолей уменьшились в размерах более чем на 50%. Необходимо отметить, что ФДТ с системным введением Фотогема были подвергнуты больные с наиболее крупными и инвазивными базалиомами, то есть пациенты с худшим прогнозом, что неминуемо сказывалось на конечном результате. После ФДТ с локальным введением Радахлорина клиническое и этиологическое выздоровление наступило в 2 наблюдениях, полностью излечены 15 базалиом. Таким образом, всего выздоровление наступило у 4 (80%)



больных с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 73 опухоли.

Поскольку минимальное фотодинамическое повреждение с сохранением коллагенового каркаса кожи создает оптимальные условия для заживления дефектов – «эффект полной регенерации тканей» – рубцовая ткань после ФДТ имела четкие границы, округлую форму, розовый или бледно-розовый цвет, иногда с исходом в гипопигментацию, мягкую консистенцию. Косметический результат после ФДТ мы оценили как хороший и отличный.

Рецидивы после ФДТ мы отмечали у 1 (20%) больного (рецидивировали 2 базалиомы) в сроки от 1 до 3 лет.

ЛИТТ в составе комбинированного (с цитостатиком Проспидином, на курс 3 г) лечения мы проводили 3 (13%) пациентам, лечили 16 базалиом  $T_1N_0M_0$ . Источником лазерного излучения был полупроводниковый инфракрасный лазер ЛАМИ (1064 нм) с установленной выходной мощностью 2,5 Вт, гибким световодом для доставки излучения на очаг воздействия и с возможностью нагрева до 42–43 °С в строго заданном объеме и с учетом конфигурации опухоли без повреждения здоровых тканей. Время воздействия на базалиому составляло от 10 до 30 минут на одно поле. Для премедикации использовали раствор лидокаина, препарат вводился под очаг. Переносимость ЛИТТ была хорошей, боль и жжение после обезболивания – незначительно выраженными, температурная, аллергическая и фототоксическая реакции отсутствовали. Процедура ЛИТТ проводилась однократно. После лечения на очаг наносили гель Эгаллохит в течение 7 дней.

Непосредственно после ЛИТТ на месте воздействия на опухоль развивались отек, гиперемия, экссудация без формирования пузыря, происходило сглаживание рельефа кожи, формировался струп. Средняя продолжительность отека окружающих тканей составила  $1,3 \pm 1,2$  дня, средняя продолжительность формирования струпа и его отторжения –  $2,2 \pm 1,1$  и  $17,1 \pm 3$  дня соответственно.

Сроки наблюдения больных после ЛИТТ варьировали от 1 года до 3 лет. Клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 3 (100%) больных с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 16 базалиом. Полная эпителизация очага завершалась формированием бледно-розовых или цвета окружающей кожи мягких рубцов или участков рубцовой атрофии, не спаившихся с подлежащими тканями, без исхода в гипо- и гиперпигментацию. Косметический

результат после ЛИТТ мы оценили как хороший и отличный.

Рецидивы после ЛИТТ возникли в 1 (33,3%) случае (рецидивировали 4 базалиомы) в сроки от 1 до 2 лет.

Наружную химиотерапию Мардил Селеном в составе комбинированной (с цитостатиком Проспидином, на курс 3 г) терапии мы применяли для лечения 5 (21,7%) больных с синдромом Горлина – Гольтца, в целом лечению было подвергнуто 18 базалиом  $T_1N_0M_0$ . Препарат наносился пластиковым шпателем или с помощью стеклянного капилляра на предварительно обезжиренную 70% спиртом поверхность новообразования. Обработку проводили аппликационным методом (всего 3–4 аппликации) в пределах здоровых тканей, захватывая 0,1–0,2 см видимой неповрежденной кожи до появления характерного беловато-серого окрашивания и уплотнения тканей опухоли. Максимальная дозировка Мардил Селена не превышала 0,2 мл на аппликацию. Обработку проводили трехкратно: на 1-, 2- и 8-е сутки. После второй и третьей процедур на очаг наносили 5% водный раствор перманганата калия или гель Эгаллохит, а при развитии вторичной инфекции назначали антибиотик.

Переносимость процедур была хорошей, премедикация не проводилась. Непосредственно после нанесения Мардил Селена мы наблюдали изменение окраски тканей, отек, транзиторную полосу гиперемии, на следующие сутки очаг муффицировался, приобретал темно-коричневый оттенок, уменьшался в размерах – формировался струп. Средняя продолжительность отека окружающих тканей составила  $1,1 \pm 0,3$  дня, средняя продолжительность формирования струпа и его отторжения –  $2 \pm 0,8$  и  $15,5 \pm 2$  дня соответственно.

Сроки наблюдения после лечения Мардил Селеном составили от 1 года до 3 лет. Клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 4 пациентов, полностью излечены 12 базалиом. Улучшение мы отмечали в 1 случае, полностью излечены 4 базалиомы, 2 опухоли уменьшились в размере более чем на 50%. Таким образом, всего выздоровление наступило у 4 (80%) больных с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 16 опухолей. На месте удаленных новообразований формировались мягкие розовые рубцы, не спаившиеся с подлежащей тканью, или рубцовая атрофия, нередко с исходом в гипо- и гиперпигментацию, косметический результат был удовлетворительным и хорошим.

Рецидивы после наружной химиотерапии Мардил Селеном мы отмечали у 1 (20%)



пациента (рецидивировали 3 базалиомы) в сроки от 1 до 3 лет.

## Заключение

Поскольку опухоли при синдроме Горлина – Гольтца появляются в течение всей жизни больного, необходимо их активное выявление при обязательных пожизненных диспансерных осмотрах не реже раза в год, причем не только с дерматоонкологическим, но и общеонкологическим обследованием из-за высокой частоты сочетанной висцеральной онкологической патологии. Несмотря на значительный арсенал средств

и неинвазивных методов, которыми сегодня располагают дерматоонкологи, и лучшие, чем при хирургических воздействиях, косметические результаты, ни один из предлагаемых способов лечения базалиом при синдроме Горлина – Гольтца не способен надежно предотвращать рецидивы заболевания. Помимо радикального лечения первичной опухоли показан прием внутрь ароматических ретиноидов для предотвращения рецидивов, однако после отмены препаратов их превентивный эффект прекращается [19]. Возможно проведение косметической пластики дефектов и консервативное лечение рубцов. ☺

## Литература

1. Мордовцев ВН, Мордовцева ВВ, Мордовцева ВВ. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. М.: Наука; 2004. 296 с.
2. Фитцпатрик Т, Джонсон Р, Вулф К, Полано М, Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, Мак Гроу Хилл; 1998.
3. Молочков ВА, Молочков АВ, ред. Клиническая дерматоонкология. М.: Студия МДВ; 2011. 339 с.
4. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's Dermatology. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 1711 p.
5. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;69(3):299–308. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19970331)69:3<299::AID-AJMG16>3.0.CO;2-M.
6. Morris DJ, Reis A. A YAC contig spanning the nevoid basal cell carcinoma syndrome, Fanconi anaemia group C, and xeroderma pigmentosum group A loci on chromosome 9q. *Genomics.* 1994;23(1):23–9. doi: 10.1006/geno.1994.1454.
7. Sabbia T, Bovone S, Camera A, Gambini C, Balbi P. Gorlin-Goltz syndrome with odontogenic keratosis. Report on a patient followed for 10 years. *Minerva Stomatol.* 1994;43(7–8):359–63.
8. Третьякова ЕИ, Молочков ВА, Писклакова ТП, Манишкина РП. Особенности системы HLA у больных с множественной базалиомой и синдромом Горлина – Гольтца. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2000;(2):7–11.
9. Morrell D, Chase CL, Swift M. Cancer in families with severe combined immune deficiency. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(3):455–8.
10. Снарская ЕС, Молочков ВА. Базалиома. М.: Медицина; 2003. 136 с.
11. Bernardeau K, Derancourt C, Cambie M, Salmon-Ehr V, Morel M, Cavenelle F, Léonard F, Kalis B, Bernard P. Cryosurgery of basal cell carcinoma: a study of 358 patients. *Ann Dermatol Venerol.* 2000;127(2):175–9. doi: AD-02-2000-127-2-0151-9638-101019-ART6.
12. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(12):889–905. doi: 10.1093/jnci/90.12.889.
13. Романко ЮС, Каплан МА, Молочков ВА, Попучиев ВВ, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Таранец ТА. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2004;(6):6–10.
14. Сухова ТЕ, Романко ЮС, Матвеева ОВ. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным применением Радахлорина. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008;(4):41–5.
15. Szasz A, Vincze G. Dose concept of oncological hyperthermia: heat-equation considering the cell destruction. *J Cancer Res Ther.* 2006;2(4):171–81. doi: 10.4103/0973-1482.29827.
16. Лихванцева ВГ. Термотерапия внутриглазных опухолей. М.: Альт Консул; 2009. 240 с.
17. Roseeuw D, Katsambas AD, Hachem JP. Карцинома базально-клеточная. В: Кацамбас АД, Лотти ТМ, ред. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. 3-е изд. Пер. с англ. М.: Медпресс; 2014. с. 199–211.
18. Молочков АВ, Молочков ВА, Хлебникова АН, Алиева ПМ, Седова ТГ. Совершенствование аппликационного метода лечения нодулярной базалиомы. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;(2):11–3.
19. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL Jr. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (Part II). *Cancer Treat Rep.* 1987;71(5):493–515.

## References

1. Mordovtsev VN, Mordovtseva VV, Mordovtseva VV. Nasledstvennyye bolezni i poroki razvitiya kozhi. Atlas [Inherited disorders and developmental abnormalities of the skin. An atlas]. Moscow: Nauka; 2004. 296 p. (in Russian).
2. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K, Polano M, Suurmond D. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. New York: McGraw-Hill; 1992.
3. Molochkov VA, Molochkov AV, editors. Klinicheskaya dermatoonkologiya [Clinical Dermato-oncology]. Moscow: Studiya MDV; 2011. 339 p.
4. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's Dermatology. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 1711 p.
5. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;69(3):299–308. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19970331)69:3<299::AID-AJMG16>3.0.CO;2-M.
6. Morris DJ, Reis A. A YAC contig spanning the nevoid basal cell carcinoma syndrome, Fanconi anaemia group C, and xeroderma pigmentosum group A loci on chromosome 9q. *Genomics.* 1994;23(1):23–9. doi: 10.1006/geno.1994.1454.
7. Sabbia T, Bovone S, Camera A, Gambini C, Balbi P. Gorlin-Goltz syndrome with odontogenic keratosis. Report on a patient followed for 10 years. *Minerva Stomatol.* 1994;43(7–8):359–63.
8. Tret'yakova EI, Molochkov VA, Pisklakova TP, Manishkina RP. Osobennosti sistemy HLA u bol'nykh s mnozhestvennoy bazaliomoy i sindromom Gorlina – Golt'tsa [Characteristics of the HLA system in patients with multiple basaloid nevi and Gorlin-Goltz syndrome]. *Russian Journal of Cutaneous and Venereal Diseases.* 2000;(2):7–11.



- teristics of HLA system in patients with multiple basalioma and Gorlin-Goltz syndrome]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2000;(2):7–11 (in Russian).
9. Morrell D, Chase CL, Swift M. Cancer in families with severe combined immune deficiency. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(3):455–8.
  10. Snarskaya ES, Molochkov VA. Bazalioma [Basalioma]. Moscow: Meditsina; 2003. 136 p. (in Russian).
  11. Bernardeau K, Derancourt C, Cambie M, Salmon-Ehr V, Morel M, Cavenelle F, Léonard F, Kalis B, Bernard P. Cryosurgery of basal cell carcinoma: a study of 358 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127(2):175–9. doi: AD-02-2000-127-2-0151-9638-101019-ART6.
  12. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(12):889–905. doi: 10.1093/jnci/90.12.889.
  13. Romanko YuS, Kaplan MA, Molochkov VA, Popuchiev VV, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Taranets TA. Bazal'no-kletochnyy rak kozhi: problemy lecheniya i sovremennyye aspekty fotodinamicheskoy terapii [Basal cell skin carcinoma: the treatment problems and current issues of photodynamic therapy]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2004;(6):6–10 (in Russian).
  14. Sukhova TE, Romanko YuS, Matveeva OV. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletochnogo raka kozhi s lokal'nym primeneniem Radakhlorina [Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with local administration of Radachlorine]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2008;(4):41–5 (in Russian).
  15. Szasz A, Vincze G. Dose concept of oncological hyperthermia: heat-equation considering the cell destruction. *J Cancer Res Ther.* 2006;2(4):171–81. doi: 10.4103/0973-1482.29827.
  16. Likhvantseva VG. Termoterapiya vnutriglaznykh opukholey [Thermic therapy of intraocular tumors]. Moscow: Al't Konsul; 2009. 240 p. (in Russian).
  17. Roseeuw D, Katsambas AD, Hachem JP. Basal cell carcinoma. In: Katsambas AD, Lotti TM, editors. *European Handbook of Dermatological Treatments.* 2<sup>nd</sup> edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2003. p. 68–81.
  18. Molochkov AV, Molochkov VA, Khlebnikova AN, Alieva PM, Sedova TG. Sovershenstvovanie aplikatsionnogo metoda lecheniya nodulyarnoy bazaliomy [Improvement of the application method for the treatment of nodular basale cell carcinoma]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2013;(2):11–3.
  19. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL Jr. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (Part II). *Cancer Treat Rep.* 1987;71(5):493–515.

## The experience of treatment of multiple basalioma in Gorlin-Goltz syndrome

Tret'yakova E.I.

**Aim:** To assess clinical efficacy of the treatment options for multiple basalioma in patients with Gorlin-Goltz syndrome. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed the results of various treatments in 23 patients with the Gorlin-Goltz syndrome for the time period of 25 years. Four treatment groups were formed depending on the treatment method. In the group 1, 18 patients were cryodestructed, with elimination of 158 superficial and ulcer basaliomas T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. In the group 2, 5 patients received photodynamic therapy, with removal of 78 superficial, nodular and ulcer basaliomas T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. In the group 3, 3 patients were administered laser-induced thermic therapy with removal of 16 superficial basaliomas T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. In the group 4, 5 patients received topical chemotherapy with Mardil Selen, with removal of 18 superficial and ulcer basaliomas T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. As radiation sources for photodynamic and laser-induced thermic therapy we used laser equipment with copper vaporization and adjusted wave length Metalaz 1 and semiconductor infrared laser LAMI. The photodynamic therapy was administered with photosensitizers Photohem and Radachlorin. The results of treatment and relapse-free periods were assessed annually in all patients up to 5 years after treatment. **Results:** After cryodestruction, 83.3% of

patients with Gorlin-Goltz syndrome were cured (153 basaliomas) and additional 16.7% improved. Relapses during the time period from one to three years were observed in 16.7% of patients. Nine (9) basaliomas relapsed. After photodynamic therapy, 80% of patients (73 basaliomas) were cured and 20% improved. Relapses from 1 to 3 years were observed in 20% of patients (2 basaliomas). After laser-induced thermic therapy 100% of patients (16 basaliomas were cured), and relapses from 1 to 2 years were registered in 33% of patients (4 basaliomas). After topical treatment with Mardil Selen 80% of patients (12 basaliomas) were cured and 20% of patients improved. Relapses from 1 to 3 years were seen in 20% of patients (3 basaliomas). **Conclusion:** Taking into account the disease specifics and a wide range of treatments and non-invasive therapies, none of the suggested treatment approaches for multiples basalioma associated with the Gorlin-Goltz syndrome can reliably prevent the relapses. In addition to radical treatment, preventive administration of aromatic steroids is necessary.

**Key words:** Gorlin-Goltz syndrome, multiple basalioma, cryodestruction, photodynamic therapy, laser-induced thermic therapy, Mardil Selen

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-88-95

**Tret'yakova Elena I.** – MD, PhD, Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 170 89 46.  
 E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

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



# Ацитретин в лечении эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски

Кунцевич Ж.С.<sup>1</sup> • Молочкова Ю.В.<sup>1</sup> • Бобров М.А.<sup>1</sup> • Хлебникова А.Н.<sup>2</sup> • Дибирова С.Д.<sup>2</sup>

**Кунцевич Жанна Сергеевна** –

канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (925) 517 07 99.

E-mail: j\_s\_k@mail.ru

**Молочкова Юлия Владимировна** –

канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Бобров Максим Александрович** –

науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Хлебникова Альбина Николаевна** –

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>2</sup>

**Дибирова Салимат**

**Дибирмагомедовна** –

аспирант кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>2</sup>

В статье представлен случай успешного лечения ацитретином множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски у женщины 82 лет, страдающей также выраженной сердечной патологией и хроническим гастритом. Эта опухоль была диагностирована у 1 из 256 наблюдаемых нами больных кератоакантомой и, таким образом, была зарегистрирована в 0,39% случаев среди кератоакантом в целом и в 0,96% – среди атипичных. У данной пациентки был выявлен характерный для атипичных кератоакантом ген HLA-A2. Ацитретин

применялся в течение 3 месяцев по 20 мг в сутки. На фоне проводимой терапии достигнут полный регресс высыпаний, на месте которых остались участки рубцовой атрофии и/или депигментации. Уплотнение высыпаний произошло через 2 недели. Пациентка переносила лечение удовлетворительно.

**Ключевые слова:** эруптивная кератоакантома типа Гржебовски, ароматические ретиноиды, ацитретин, HLA-антиген

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-96-102

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

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



**М**ножественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски – чрезвычайно редкая атипичная форма кератоакантомы. Она развивается у лиц в возрасте старше 60 лет и проявляется сотнями или тысячами мелких (от 2 до 5 мм в диаметре) диссеминированных зудящих узелков, лишь отдельные элементы могут достигать диаметра 2 см и более [1].

Опухоли поражают лицо (которое может приобретать маскообразный вид), туловище, конечности, ладони, подошвы, веки (с формированием эктропиона), половые органы (головка полового члена, половые губы), слизистую оболочку полости рта, гортань; возможна спленомегалия [2, 3].

Течение заболевания длительное и волнообразное: элементы проходят стадии роста, стабилизации, спонтанной инволюции и на момент осмотра находятся на разных стадиях своего развития [4]. На месте спонтанно разрешившихся в сроки от 3 до 6 месяцев элементов остаются участки депигментации и/или рубцовой атрофии. Описаны спленомегалия [3, 5, 6] и положительный симптом Кебнера [7].

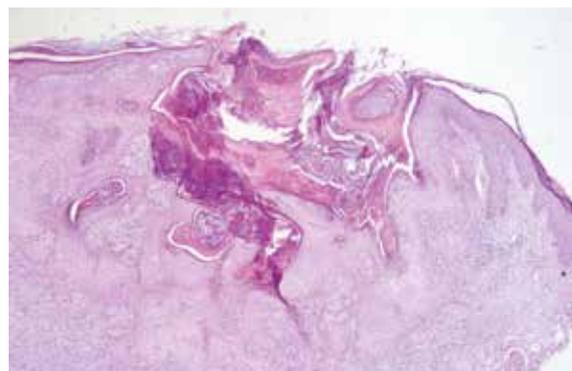
Диагноз устанавливается клинически, но требует гистологического подтверждения по данным эксцизионной биопсии. Срез гистологического препарата через центр опухоли с захватом краев с обеих сторон позволяет наблюдать характерную для кератоакантомы архитектуру в виде центрального кратера, заполненного роговыми массами. Окружающий эпидермис охватывают роговые массы в виде воротничка. Кроме того, выявляются атипичные кератиноциты и дискератоз [6].

Лечение эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски чаще проводится цитостатиками (метотрексат, циклофосфамид) [8] или ретиноидами (изотретиноин, этретинаг, ацитретин) [9], однако их применение не предотвращает рецидивов заболевания [10] и более эффективно в лечении крупных, а не мелких элементов кератоакантомы [11]. Предполагается, что эффект ретиноидов при этом типе кератоакантомы связан с их способностью понижать кератинизацию и модулировать терминальную дифференцировку эпидермальных клеток, уменьшать уровень интерлейкина 2 и митогениндуцированную пролиферацию лимфоцитов [10].

Из 256 наблюдаемых нами случаев кератоакантом (152 типичной, 104 атипичной) только 1 (0,39%) оказался случаем эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски [12]. Таким образом, частота этой опухоли среди атипичной кератоакантомы составила 0,96%.

**Рис. 1.**

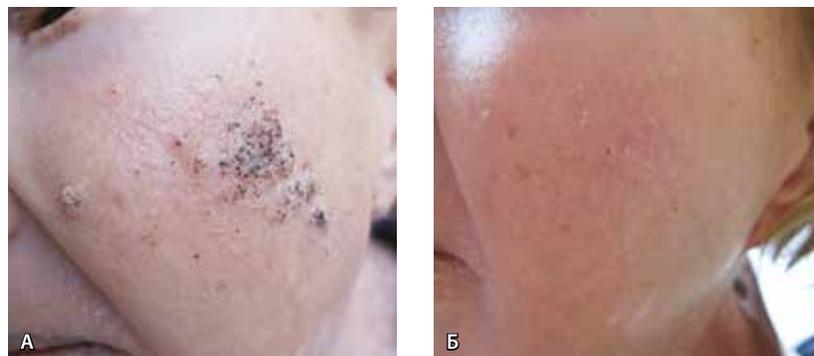
Папилломатозные и погруженные разрастания эпидермиса с образованием кратерообразного углубления, заполненного роговыми массами. В дерме по нижнему краю опухоли – выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, явления актинического эластоза. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$



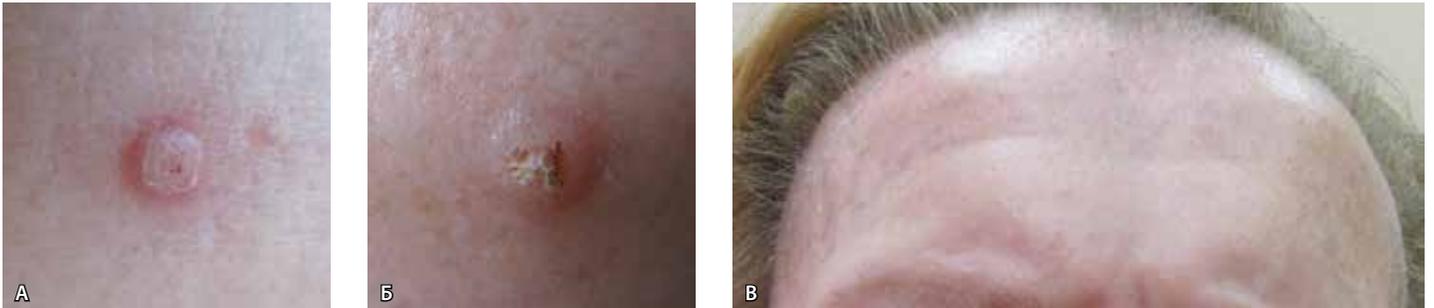
Приводим клиническое наблюдение эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски, успешно излеченной ацитретином (препарат Неотигазон).

Большая Ш. 82 лет, пенсионер, поступила в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на множественные зудящие высыпания на лице, волосистой части головы, шее, туловище, конечностях, промежности, половых органах, полости рта, выпадение ресниц и бровей, общую слабость, уменьшение массы тела за 1,5 года на 14 кг.

Больна около 4 лет, когда впервые заметила появление мелких зудящих узелков в области бровей и верхних век. Через 2–4 месяца узелки прошли самостоятельно, но вскоре появились на других местах, где их течение также имело волнообразный характер. За год процесс распространился на лицо, волосистую часть головы, шею, верхнюю треть груди и спины. У дерматолога по месту жительства лечилась без эффекта антигистаминными и гипосенсибилизирующими препаратами, кортикостероидными мазями. С 16.12.13 по 26.12.13 в Городской клинической больнице № 14 им. В.Г. Короленко по поводу болезни Девержи без эффекта получала меглюмина натрия сукцинат, тиосульфат натрия, клемастин, пентоксифиллин, мазь



**Рис. 2.** Поражения кожи щеки: **А** – множественные мелкие узелки, существующие около 4 месяцев, местами слившиеся между собой и покрытые роговыми массами серого цвета – до лечения; **Б** – разрешение образований через 1,5 месяца после начала лечения



**Рис. 3.** Поражение кожи лба: **А** – кератоакантома диаметром 5 мм в стадии роста, центральная псевдоязва покрыта точечной коркой, видно начало формирования рогового кратера – до лечения; **Б** – опухоль в стадии стабилизации, более выражены центральные роговые массы и периферическая валикообразная зона – на 10-й день лечения; **В** – рубцовая атрофия на месте бывшей опухоли – на 20-й день лечения



**Рис. 4.** Поражение в области верхней губы: кератоакантома в стадии роста (**А**) и стабилизации (**Б**) до лечения; **В** – регресс опухоли через 1,5 месяца после начала лечения



**Рис. 5.** Поражения кожи правой ушной раковины: **А** – кератоакантомы на разных стадиях развития до лечения; **Б** – рубцовая атрофия и пигментация на месте бывших опухолей на 20-й день лечения



**Рис. 6.** Поражения кожи правой заушной области: **А** – кератоакантома диаметром 6 мм в стадии стабилизации с незначительно выраженной периферической валикообразной зоной и крошащимися центральными роговыми массами до лечения; **Б** – атрофия и депигментация на месте бывшей опухоли через 2 месяца лечения



**Рис. 7.** Поражения кожи левой ушной раковины: **А** – кератоакантомы на разных стадиях развития до лечения; **Б** – атрофия и депигментация на месте бывшей опухоли через 2 месяца лечения



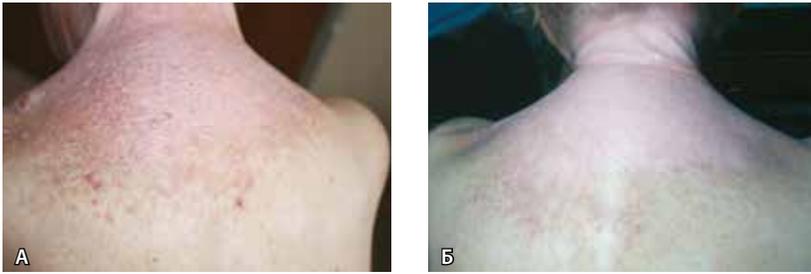
**Рис. 8.** Поражения кожи боковой поверхности шеи: **А** – кратероформная кератоакантома диаметром 1,5 см с центральной псевдоязвой, покрытой рыхлыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной розового цвета в стадии роста до лечения; **Б** – опухоль диаметром 2,2 см, почти полностью покрытая крошащимися желто-коричневыми роговыми массами, стадия стабилизации – на 2-й день лечения; **В** – отделение роговых масс с поверхности опухоли и уменьшение ее размера в фазу регресса – на 15-й день лечения; **Г** – полный регресс опухоли, на ее месте виден участок рубцовой атрофии – на 20-й день лечения



**Рис. 9.** Поражение кожи волосистой части головы: **А** – нижняя кератоакантома в стадии роста, начало формирования кратера, точечная корка в центральной зоне и периферический вал бледно-розового цвета; верхняя кератоакантома в стадии стабилизации, хорошо выражен кратер с плотными коричневыми роговыми массами и валикообразной периферической зоной – начало лечения; **Б** – нижняя кератоакантома в стадии стабилизации, хорошо выражен кратер с плотными коричневыми роговыми массами; верхняя опухоль в стадии регресса, опухолевый вал истончен, большое количество крошащихся коричневых роговых масс – на 10-й день лечения; **В** – участки рубцовой атрофии на месте разрежившихся опухолей – на 20-й день лечения



**Рис. 10.** Поражение кожи спины: **А** – кератоакантома диаметром 7 мм в стадии стабилизации с незначительно выраженными центральными роговыми массами и розовой валикообразной периферической зоной – до лечения; **Б** – опухоль в стадии регресса, диаметр образования уменьшился до 2 мм – на 25-й день лечения; **В** – рубцовая атрофия на месте разрежившейся опухоли – на 40-й день лечения



**Рис. 11.** Поражения кожи верхней трети спины: **А** – множество кератоакантом в стадии роста – до лечения; **Б** – полный регресс опухолей через 2 месяца после лечения



**Рис. 12.** Поражения кожи груди: **А** – множественные кератоакантомы на разных стадиях развития до начала лечения; **Б** – полный регресс опухолей через 2 месяца после начала лечения



**Рис. 13.** Поражение кожи межъягодичной области: **А** – кератоакантомы в стадии роста и стабилизации – до лечения; **Б** – полный регресс опухолей через 1,5 месяца после начала лечения

мометазона. Патологический процесс прогрессировал, распространившись на промежность, конечности и полость рта. В связи с этим больная была госпитализирована в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При осмотре: кожный процесс генерализованный. На лице, верхней части груди, волосистой части головы, верхней трети спины, конечностях, больших

половых губах, в перианальной области – множественные элементы, находящиеся на разных стадиях развития: куполообразные узелки диаметром 1–7 мм с центральной псевдоязвой и валикообразной периферической зоной; такие же узелки, покрытые серыми роговыми массами, легко снимаемыми пинцетом без признаков кровотечения; пигментные пятна и очаги рубцовой атрофии и депигментации. На боковой поверхности шеи – куполообразный узел диаметром 2 см с центральной псевдоязвой, заполненной роговыми массами серо-коричневого цвета, и валикообразной периферической зоной шириной 2–3 мм; телеангиэктазии. Волосы на бровях разрежены. Имеется эктропион. На слизистой оболочке левой щеки – псевдоязва диаметром 5 мм с серым дном и валикообразными краями. В области десны нижней челюсти – узелок с центральной псевдоязвой, покрытой плотными роговыми массами, и периферической валикообразной зоной розового цвета.

Данные лабораторного обследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – без патологических изменений. Анализ крови на реакцию Вассермана, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С – отрицательные. Кровь на раково-эмбриональный антиген – 1,3 нг/мл, углеводный антиген 19-9 (CA19-9) – 4,8 МЕ/мл, углеводный антиген 15-3 (CA15-3) – 40,4 МЕ/мл, углеводный антиген 125 (CA125) – 84,5 МЕ/мл, хорионический гонадотропин человека – 6,8 мМЕ/мл.

При иммунофенотипировании выявлены антигены HLA-A2, B35, B44(12); DRB1: 11(5), 16(2).

Ультразвуковое исследование органов малого таза: полип цервикального канала.

Гистологическое исследование биоптата очага поражения на спине: опухоль представлена папилломатозными погружными разрастаниями эпидермиса с образованием кратерообразного углубления, заполненного роговыми массами. В дерме по нижнему краю опухоли выражена лимфогистиоцитарная инфильтрация. Гистологическая картина соответствует кератоакантоме (рис. 1).

Консультация терапевта: стенокардия II функционального класса; диффузный кардиосклероз; атеросклероз аорты; гипертоническая болезнь 2-й степени, высокий риск. Хронический гастрит.

Консультация офтальмолога: возрастная макулярная дегенерация, артификация, эктропион век обоих глаз.

Получила лечение: ацитретин (препарат Неотигазон) внутрь по 20 мг/сут; местно – препарат интерферона альфа-2b в форме геля (Виферон), эналаприл внутрь по 5 мг 2 раза в день; бисопролол внутрь по 2,5 мг 2 раза в день; мельдоний (Кардионат) внутривенно по 5 мг (всего 10 вливаний); калия и магния аспарагинат



**Рис. 14.** Поражение половых губ: **А, Б** – кератоакантомы на разных стадиях развития – до лечения; **В** – рубцовая атрофия и легкая пигментация на месте разрешившихся опухолей – на 60-й день лечения



**Рис. 15.** Поражение десны: **А** – кератоакантома в стадии роста, начало формирования рогового кратера – до лечения; **Б** – регресс опухоли после выпадения роговых масс и уплощения периферической валикообразной зоны – на 16-й день лечения

**Рис. 16.** Поражение слизистой оболочки щеки: **А** – кератоакантома в стадии роста, виден опухолевый вал розового цвета, в центре – псевдоязва, покрытая едва заметными роговыми массами – до лечения; **Б** – легкая пигментация на месте полностью разрешившейся опухоли – на 20-й день лечения

(Аспаркам) внутрь по 1 таблетке 3 раза в день; Сорбифер Дурулес внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.

Уже через неделю после начала лечения высыпания уплостились, уменьшился зуд, а через месяц полностью прекратилось появление свежих элементов, большинство кератоакантом разрешились. Через 3 месяца был отмечен полный регресс высыпаний, на месте которых остались участки депигментации и/или рубцовой атрофии (рис. 2–16).

В представленном клиническом наблюдении множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски ассоциировалась с антигеном

HLA-A2 – маркером атипичного течения кератоакантомы. Трехмесячный курс ацитретина привел к полному регрессу патологического процесса.

Таким образом, ароматические ретиноиды, в частности ацитретин, эффективны в лечении не только атипичных кератоакантом, но и эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски. Наши данные указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость 3-месячного курса лечения этой формы кератоакантомы с поражением кожи и слизистых оболочек полости рта ацитретинном внутрь по 20 мг/сут. ☺

## Литература

1. Winkelmann RK, Brown J. Generalized eruptive keratoacanthoma. Report of cases. Arch Dermatol. 1968;97(6):615–23. doi: 10.1001/archderm.1968.01610120005001.
2. Rath S, Cowan BJ, Dolman PJ. Cicatricial ectropion in grzybowski type of multiple eruptive keratoacanthomas. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2014;30(2):e42–3. doi: 10.1097/IOP.0b013e318295f946.
3. Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. J Am Acad Dermatol. 1989;21(5 Pt 1):1023–4.
4. Kavanagh GM, Marshman G, Hanna MM. A case of Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthomas. Australas J Dermatol. 1995;36(2):83–5. doi: 10.1111/j.1440-0960.1995.tb00938.x.
5. Schwartz RA. The keratoacanthoma: a review. J Surg Oncol. 1979;12(4):305–17. doi: 10.1002/jso.2930120404.
6. Беренбейн БА, Студницин АА, ред. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина; 1989. 672 с.
7. Chapman RS, Finn OA. Carcinoma of the larynx in two patients with keratoacanthoma.



Br J Dermatol. 1974;90(6):685–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06698.x.

8. Grine RC, Hendrix JD, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: response to cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(5 Pt 1):786–7. doi: 10.1016/S0190-9622(97)80349-0.

9. Anzalone CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. *Int J Dermatol.* 2014;53(2):131–6. doi: 10.1111/ijd.12318.

10. Consigli JE, González ME, Morsino R, Guidi A, Chappuis JM, Papa M, Maldonado S. Generalized eruptive keratoacanthoma (Grzybowski variant). *Br J Dermatol.* 2000;142(4):800–3. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03430.x.

11. Oakley A, Ng S. Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthoma: remission with cyclophosphamide. *Australas J Dermatol.* 2005;46(2):118–23. doi: 10.1111/j.1440-0960.2005.00157.x.

12. Молочков ВА, Кунцевич ЖС, Бобров МА, Дибирова СА. Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски. Альманах клинической медицины. 2014;34:36–41.

## References

1. Winkelmann RK, Brown J. Generalized eruptive keratoacanthoma. Report of cases. *Arch Dermatol.* 1968;97(6):615–23. doi: 10.1001/archderm.1968.01610120005001.
2. Rath S, Cowan BJ, Dolman PJ. Cicatricial ectropion in grzybowski type of multiple eruptive keratoacanthomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2014;30(2):e42–3. doi: 10.1097/IOP.0b013e318295f946.
3. Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(5 Pt 1):1023–4.
4. Kavanagh GM, Marshman G, Hanna MM. A case of Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthomas. *Australas J Dermatol.* 1995;36(2):83–5. doi: 10.1111/j.1440-0960.1995.tb00938.x.

5. Schwartz RA. The keratoacanthoma: a review. *J Surg Oncol.* 1979;12(4):305–17. doi: 10.1002/jso.2930120404.

6. Berenbeyn BA, Studnitsin AA, editors. *Differentsial'naya diagnostika kozhnykh bolezney [Differential diagnosis of skin diseases].* Moscow: Meditsina; 1989. 672 p. (in Russian).

7. Chapman RS, Finn OA. Carcinoma of the larynx in two patients with keratoacanthoma. *Br J Dermatol.* 1974;90(6):685–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06698.x.

8. Grine RC, Hendrix JD, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: response to cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(5 Pt 1):786–7. doi: 10.1016/S0190-9622(97)80349-0.

9. Anzalone CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. *Int J Dermatol.* 2014;53(2):131–6. doi: 10.1111/ijd.12318.

10. Consigli JE, González ME, Morsino R, Guidi A, Chappuis JM, Papa M, Maldonado S. Generalized eruptive keratoacanthoma (Grzybowski variant). *Br J Dermatol.* 2000;142(4):800–3. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03430.x.

11. Oakley A, Ng S. Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthoma: remission with cyclophosphamide. *Australas J Dermatol.* 2005;46(2):118–23. doi: 10.1111/j.1440-0960.2005.00157.x.

12. Molochkov VA, Kuntsevich ZhS, Bobrov MA, Dibirova SA. Eruptivnaya keratoakantoma tipa Grzhebovski [Eruptive keratoacanthoma of Grzybowski]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2014;34:36–41 (in Russian).

# Acitretin in the treatment of Grzybowski type eruptive keratoacanthoma

Kuntsevich Zh.S.<sup>1</sup> • Molochkova Yu.V.<sup>1</sup> • Bobrov M.A.<sup>1</sup> • Khlebnikova A.N.<sup>2</sup> • Dibirova S.D.<sup>2</sup>

The article describes a case of successful treatment of multiple eruptive keratoacanthoma of Grzybowski in a 82-year old woman with concomitant advanced heart disease and chronic gastritis. The tumor was diagnosed in 1 of 256 patients with keratoacanthoma who attend our clinic, i.e. in 0,39% keratoacanthoma cases in general and in 0,96% among atypical keratoacanthomas. HLA-A2 gene characteristic for atypical keratoacanthomas was found in this patient. Acitretin was administered for 3 months at a daily dose of 20 mg. The

treatment resulted in a full regression of the elements with residual areas of scarry atrophy and/or depigmentation. Flattening of the elements was obvious after 2 weeks. The patient tolerated the treatment well.

**Key words:** eruptive keratoacanthoma of Grzybowski, aromatic retinoids, acitretin, HLA-antigen

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-96-102

**Kuntsevich Zhanna S.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 517 07 99.  
E-mail: j\_s\_k@mail.ru

**Molochkova Yuliya V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Bobrov Maksim A.** – MD, Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Khlebnikova Al'bina N.** – MD, PhD, Professor, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>2</sup>

**Dibirova Salimat D.** – MD, PhD Student, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



# Лечение опухолевой стадии грибовидного микоза экстракорпоральной фотохимиотерапией (описание случая)

Молочков В.А.<sup>1</sup> • Кильдюшевский А.В.<sup>1</sup> • Карзанов О.В.<sup>1</sup>

**Молочков Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Кильдюшевский Александр Вадимович** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации<sup>1</sup>

**Карзанов Олег Валерьевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 46 54.  
E-mail: dr\_karzanov@mail.ru

В статье представлен клинический опыт лечения больного опухолевой стадией грибовидного микоза методом экстракорпоральной фотохимиотерапии, продемонстрирована высокая клиническая эффективность метода. Положительный эффект в виде значительного регресса высыпаний получен после 2 курсов экстракорпоральной фотохимиотерапии. Срок

наблюдения составил 5 месяцев. Наблюдение и терапия продолжаются.

**Ключевые слова:** Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, опухолевая стадия, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-103-106

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

**Л**имфома кожи представляет собой преимущественно клональную пролиферацию озлокачествленных Т- и В-лимфоцитов [1]. В основе данной патологии лежат лимфопролиферативные процессы, вызванные проникающими в кожу клональными лимфоцитами. Процесс начинается в коже, прогрессирует с течением времени, вовлекая периферическую кровь, лимфатические узлы и внутренние органы [2]. Грибовидный микоз и синдром Сезари – наиболее часто встречающиеся проявления Т-клеточной лимфомы кожи. Они характеризуются наличием злокачественных CD4<sup>+</sup>/CLA<sup>+</sup>/CCR4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые также вызывают недостаток обычных поверхностных маркеров Т-лимфоцитов, таких как CD7 и/или CD26. Злокачественные клетки при грибовидном микозе и синдроме Сезари являются преимущественно Т-хелперными клетками второго типа (Th2), которые синтезируют цитокины, провоцирующие дальнейший рост опухолевых клеток [3].

В лечении Т-клеточной лимфомы кожи используют как системную, так и местную терапию. Широко применяются способы лечения с использованием кортикостероидных гормонов, а также цитостатиков различных фармакологических групп: синтетических, алкилирующих, растительного происхождения, антиметаболитов и противоопухолевых антибиотиков. Данные препараты не являются высокоизбирательными и не позволяют добиться полной ремиссии заболевания, что приводит к необходимости назначения повторных курсов лечения. Для оптимизации лечения разработаны многочисленные комбинированные схемы полихимиотерапии [1], однако множественная лекарственная устойчивость, возникающая при тяжелом прогрессирующем течении, а также осложнения, связанные с длительным применением вышеуказанных средств, делают чрезвычайно актуальной разработку новых подходов к лечению пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи.

В связи с этим большой интерес во всем мире вызвали сообщения об эффективности предложенного R. Edelson метода терапии больных Т-клеточной лимфомой кожи – экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) [4]. Сегодня ЭФХТ считается методом выбора для лечения пациентов с эритродермической формой грибвидного микоза и синдрома Сезари [4, 5]. Мы также сообщали о своем опыте успешного применения ЭФХТ при Т-клеточной лимфоме кожи [6, 7, 8].

Метод ЭФХТ основан на биологическом действии 8-метоксипсоралена и ультрафиолетового облучения А на мононуклеарные клетки, отобранные с помощью цитафереза и реинфузированные пациенту [4].

Механизм положительного клинического эффекта ЭФХТ долгое время оставался невыясненным, пока не была уточнена при этом роль дендритных клеток. Так, С. Berger и соавт. (2001) показали, что в процессе этой процедуры происходит не только индукция запрограммированной гибели опухолевых клеток, но и активация моноцитов с трансформацией их в агрессивные фагоцитарные незрелые дендритные клетки [9]. В результате ЭФХТ незрелые дендритные клетки вместе с большим количеством опухолевых клеток с индуцированными процессами апоптоза возвращаются в организм пациента, где они могут взаимодействовать между собой, что и обуславливает клиническую ремиссию заболевания.

Как правило, больные с эритематозно-сквамозной и инфильтративно-бляшечной стадиями заболевания имеют относительно благоприятное течение процесса, а опухолевый и эритродермический варианты характеризуются низкой медианой выживания, в пределах 30–50 месяцев [10].

Мы применили ЭФХТ в лечении пациента с опухолевой стадией грибвидного микоза, ранее

получавшего полихимиотерапию с недостаточным эффектом. Методика ЭФХТ заключалась в следующем: за 1,5–2 часа до процедуры пациент принимает фотосенсибилизатор 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг на 1 кг массы тела. Затем он подвергается процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Haemonetics MCS+ по соответствующему протоколу. Клеточную суспензию в течение 30 минут подвергают облучению ультрафиолетовым светом типа А ( $\lambda = 320\text{--}400$  нм) на облучателе крови «Юлия» по прилагаемой инструкции со скоростью 10–15 мл/мин и реинфузируют больному. Курс лечения состоит из 4 процедур, проводимых через день.

#### Клиническое наблюдение

Больной В. 73 лет поступил с жалобами на слабость, лихорадку, поражение всего кожного покрова, выраженный кожный зуд. Болен около 5 лет, когда отметил появление высыпаний на коже туловища, сопровождавшихся зудом. Неоднократно обращался к дерматологу по месту жительства. С диагнозом хронической экземы получал лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидными мазями с незначительным эффектом. Два года назад отметил появление узлов на коже предплечий и бедер. Около года назад на основании клинической картины, гистологического и иммуногистохимического исследования был установлен диагноз «грибвидный микоз, опухолевая стадия». В течение года получил 4 курса полихимиотерапии по протоколу СНОР – без эффекта.

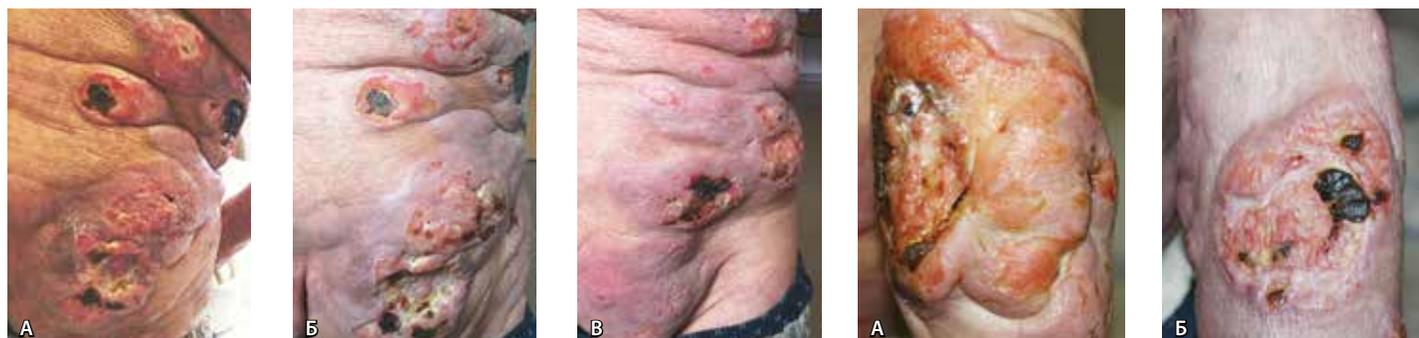
При осмотре больного: кожный процесс симметричный, локализуется на коже туловища, конечностей, представлен множественными узлами красно-фиолетового цвета, неправильной формы, плотно-эластической консистенции. На коже боковых поверхностей туловища, локтей, ягодиц – узлы разного размера, до 15 см в диаметре, в некоторых узлах отмечается некроз с формированием глубоких язв с подрытыми краями и гнойным отделяемым (рис. 1 А, Б). Выраженная лимфоаденопатия: аксиллярные лимфоузлы до 8 см, паховые до 10 см.

Было проведено 2 курса ЭФХТ по 4 сеанса (сроки наблюдения составили 5 месяцев). На фоне проводимого лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса. После 1-го курса терапии значительно уменьшился зуд, уплостились узлы в области боковых поверхностей туловища, конечностей ягодиц, наметилась тенденция к эпителизации язвенных дефектов (рис. 2 А, Б).

После 2-го курса ЭФХТ улучшилось общее самочувствие, пациент перестал жаловаться на слабость, практически прекратился зуд, узлы в значительной мере уплостились, большинство язвенных дефектов заэпителизовались (рис. 2 В; 3 А, Б). Лимфатические

**Рис. 1.** Больной В. до экстракорпоральной фотохимиотерапии: **А** – множественные узлы, местами с распадом, на коже груди и живота; **Б** – множественные узлы на коже спины и ягодиц





**Рис. 2.** Больной В. Поражение кожи в правой ягодичной области (динамика клинической картины в процессе лечения): **А** – до лечения, множественные узлы большого размера с глубокими язвенными дефектами; **Б** – после 1-го курса экстракорпоральной фотохимиотерапии наблюдается улучшение в виде уплощения узлов, отмечается тенденция к эпителизации язвенных дефектов; **В** – после 2-го курса отмечается значительное уплощение узлов, идет активная эпителизация язвенных дефектов

**Рис. 3.** Больной В. Узел в области правого локтевого сустава: **А** – до лечения, узел 13 см в диаметре с язвенным дефектом; **Б** – после 2-го курса экстракорпоральной фотохимиотерапии очаг поражения значительно уменьшился в размере (7 см в диаметре), идет активная эпителизация язвенного дефекта

узлы в аксиллярной и паховой области уменьшились до 4,5 см. Побочных реакций и осложнений на фоне проводимой терапии не отмечалось. Планируется продолжить лечение данного пациента методом ЭФХТ.

На данном примере мы продемонстрировали эффективность ЭФХТ в лечении пациента с опухолевой стадией грибовидного микоза, ранее безуспешно получавшего полихимиотерапию (4 курса) в течение года. Механизм взаимодействия опухолевых и дендритных антигенпрезентирующих клеток в жизненном цикле злокачественной опухоли ранее не привлекал внимания исследователей. Более глубокие представления о механизмах взаимоотношения опухоли и иммунной системы раскрывают перед нами перспективные пути поиска новых подходов к лечению Т-клеточной лимфомы кожи.

По данным С. Berger, в результате ЭФХТ моноциты экспрессировали маркер зрелых дендритных клеток (CD83) и молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости и были морфологически неотличимы от дендритных клеток, полученных в результате стандартного культивирования моноцитов в среде, содержащей

колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и интерлейкин 4 [9].

Ранее на примере больных с различными формами и стадиями Т-клеточной лимфомы кожи было продемонстрировано, что в процессе ЭФХТ создаются важные клеточные механизмы для реализации адекватного противоопухолевого иммунного ответа. С одной стороны, происходит разрушение нефункциональных дендритных клеток, содержащих полный набор опухолевых антигенов, с другой стороны, активированные моноциты иницируются на путь перехода в дендритные антигенпрезентирующие клетки. Результатом этих процессов является активация цитолитических Т-лимфоцитов, которые нацелены на уничтожение опухолевых клеток [7, 8].

Следует отметить, что эта методика проста и не требует специализированных лабораторных средств обслуживания. Поскольку метод ЭФХТ безопасен и достаточно эффективен, он заслуживает дальнейшего клинического изучения при лечении злокачественных и аутоиммунных заболеваний. ☺

## Литература

1. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилквест Б, Паллер ЭС, Леффель ДД. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 томах. М.: Издательство Панфилова/БИНОМ; 2012.
2. Казаков ДВ, Кемпф В, Самцов АВ, Бург Г. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани с поражением кожи: современные принципы диагностики и краткая характеристика основных нозологических форм. Часть 1. Вестник дерматологии и венерологии. 2002;(1):23–33.
3. Girardi M, Berger CL, Wilson LD, Christensen IR, Thompson KR, Glusac EJ, Edelson RL. Transimmunization for cutaneous T cell lymphoma: a Phase I study. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(8):1495–503. doi: 10.1080/10428190600581419.
4. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297–303. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.
5. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):337–46. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01646.x.
6. Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ, Александрова НМ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении лимфоматозного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза (описание



случаев). Альманах клинической медицины. 2014;34:81–4.

7. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Олшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1): 4–10.

8. Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ. Клиническое значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в лечении Т-клеточных злокачественных лимфом кожи. Альманах клинической медицины. 2006;9: 39–43.
9. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic

cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1073>3.0.CO;2-R.

10. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131(9):1003–8. doi: 10.1001/archderm.1995.01690210033005.

## References

1. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Pallet AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008. 1768 p.
2. Kazakov DV, Kempf W, Samtsov AV, Burg G. Zlokachestvennye opukholy limfoidnoy tkani s porazheniem kozhi: sovremennyye printsipy diagnostiki i kratkaya kharakteristika osnovnykh nozologicheskikh form. Chast' 1 [Malignant tumors of lymphoid tissue with skin involvement: current diagnostic principles and short characteristic of the main nosological forms. Part 1]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2002;(1):23–33 (in Russian).
3. Girardi M, Berger CL, Wilson LD, Christensen IR, Thompson KR, Glusac EJ, Edelson RL. Transimmunization for cutaneous T cell lymphoma: a Phase I study. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(8):1495–503. doi: 10.1080/10428190600581419.
4. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous

T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297–303. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.

5. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):337–46. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01646.x.
6. Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV, Aleksandrova NM. Ekstrakorporal'naya fotokhimioterapiya v lechenii limfomatoidnogo papuleza i follikulotropnogo varianta gribovidnogo mikoza (opisanie sluchaev) [Extra-corporeal photochemotherapy in the treatment of lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides: case reports]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014;34:81–4 (in Russian).
7. Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskii AYa, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petренко EV. Adaptivnaya immunoterapiya T-kletochnykh limfom kozhi na osnove ekstrakorporal'nogo fotofereza [Adoptive immunotherapy of T-cell skin lymphomas based on extracorporeal photopheresis]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;(1):4–10 (in Russian).
8. Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV. Klinicheskoe znachenie ekstrakorporal'noy fotokhimioterapii v lechenii T-kletochnykh zlokachestvennykh limfom kozhi [Clinical importance of extracorporeal photochemotherapy in the management of malignant T-cell skin lymphomas]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2006;9:39–43 (in Russian).
9. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1073>3.0.CO;2-R.
10. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131(9):1003–8. doi: 10.1001/archderm.1995.01690210033005.

phomas based on extracorporeal photopheresis]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;(1):4–10 (in Russian).

8. Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV. Klinicheskoe znachenie ekstrakorporal'noy fotokhimioterapii v lechenii T-kletochnykh zlokachestvennykh limfom kozhi [Clinical importance of extracorporeal photochemotherapy in the management of malignant T-cell skin lymphomas]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2006;9:39–43 (in Russian).
9. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1073>3.0.CO;2-R.
10. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131(9):1003–8. doi: 10.1001/archderm.1995.01690210033005.

# Treatment of the tumor stage of mycosis fungoides with extracorporeal photochemotherapy (a case description)

Molochkov V.A.<sup>1</sup> • Kil'dyushevskiy A.V.<sup>1</sup> • Karzanov O.V.<sup>1</sup>

The article describes treatment experience with a tumor stage of mycosis fungoides patient treated with extracorporeal photochemotherapy that showed high clinical efficacy. The patient responded with significant regression of the skin elements after two courses of extracorporeal photochemotherapy. The follow-up

period was 5 months and is ongoing, as is the treatment.

**Key words:** T-cell skin lymphoma, mycosis fungoides, tumor stage, extracorporeal photochemotherapy, photopheresis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-103-106

**Molochkov Vladimir A.** – MD, PhD, Professor, Merited Scientist, Head of the Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Kil'dyushevskiy Aleksandr V.** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department<sup>1</sup>

**Karzanov Oleg V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 46 54. E-mail: dr\_karzanov@mail.ru

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



# Случай паранеопластического красного плоского лишая, ассоциированного с аденокарциномой прямой кишки

Молочков В.А.<sup>1</sup> • Бобров М.А.<sup>1</sup> • Амхадова М.А.<sup>1</sup> • Молочкова Ю.В.<sup>1</sup> • Петрова М.С.<sup>1</sup> • Кульбачинский Н.В.<sup>1</sup>

**Молочков Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Бобров Максим Александрович** – науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Амхадова Малкан Абдрашидовна** – д-р мед. наук, профессор курса хирургической стоматологии и имплантологии, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Молочкова Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 554 25 44.  
E-mail: yulia-molochkova@yandex.ru

**Петрова Марина Сергеевна** – науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Кульбачинский Никита Вячеславович** – аспирант курса хирургической стоматологии и имплантологии, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

Из всех форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта эрозивно-язвенная – наиболее резистентная к проводимой терапии, озлокачивается в 3% случаев, нередко имеет паранеопластический характер. Приведено клиническое наблюдение – случай развития агрессивно протекающего, плохо поддающегося терапии паранеопластического эрозивно-язвенного красного плоского лишая полости рта и красной каймы губ у больного с типичными полигональными папулезными элементами этого дерматоза на коже. Разрешение высыпаний произошло

после хирургического удаления колоректального рака, диагностированного на ранней стадии (аденокарцинома *in situ*). Обращается внимание на необходимость своевременного и тщательного исключения у больных эрозивно-язвенным красным плоским лишаем полости рта злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** эрозивно-язвенный красный плоский лишай, паранеоплазия, аденокарцинома прямой кишки

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-107-113

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

**Э**розивно-язвенный красный плоский лишай (КПЛ) – одна из наиболее тяжелых и торпидных к лечению форм КПЛ слизистой оболочки полости рта. Она может развиваться на фоне экссудативно-гиперемической формы [1] и характеризуется четкими очерченными болезненными эрозиями и язвами, склонными к кровоточивости. Такие очаги могут сочетаться с типичными элементами КПЛ кожи и/или слизистой оболочки [2, 3]. При эрозивно-язвенном КПЛ красной каймы губ чаще поражается нижняя губа, патологический процесс характеризуется застойной гиперемией с болезненными эрозиями и язвами, покрытыми геморрагическими и серозными корками, нередко с папулами типичного КПЛ по периферии [2, 4].

При эрозивно-язвенном КПЛ вульвы и влажной эрозии и язвы возникают на фоне гиперемии, по периферии от них нередко наблюдаются гиперкератоз и сетка Уэксема, типичны боль и жжение в очагах поражения, диспареуния; возможно появление рубцовых изменений и вовлечение в патологический процесс других слизистых оболочек [5].

Эрозивный КПЛ слизистых оболочек может быть симптомом вульво-вагинально-гингивального синдрома (синдрома Хевитта – Пелиссе), представленного хроническим эрозивным гингивитом, хроническим вульвитом и эритематозно-эрозивным или десквамативным вагинитом, а при ассоциации с антигеном HLA-DQB1\*0201 – также поражением слепой кишки [6].

Экссудативно-гиперемический, эрозивный и эрозивно-язвенный КПЛ полости рта, развивающийся при использовании в стоматологической практике зубных металлов, связан с аллергическим воздействием попавших в слюну ионов этих металлов в результате электрохимической коррозии, обусловленной гальваническим эффектом разнородных биметаллов [7].

Как известно, раннее выявление КПЛ слизистых оболочек, в том числе полости рта, способствует предотвращению его озлокачествления, а также развития обусловленных им стриктур половых органов (влажной эрозии, уретры) и пищевода [8]. Наиболее часто злокачественной трансформации подвергается КПЛ языка, несколько реже – слизистой оболочки щек и десен, еще реже – слизистой оболочки губ. В целом КПЛ слизистой оболочки полости рта озлокачивается в 3% случаев, то есть со статистически значимой частотой, и в связи с этим относится к облигатным предракам [9]. Озлокачествлению подвергаются плотные незаживающие язвы, экзофитные

очаги с кератотической поверхностью и красные атрофические бляшки. В запущенных случаях плоскоклеточный рак, развившийся на фоне КПЛ полости рта, метастазирует в лимфатические узлы и внутренние органы.

В дифференциально-диагностическом плане эрозивно-язвенный КПЛ нужно отличать от рецидивирующей герпетической инфекции, способной не только имитировать, но и запускать этот процесс [9]. При обнаружении вируса герпеса у больного эрозивно-язвенным КПЛ полости рта следует назначать противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и др.).

В случае эрозивных и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта назначают наружные кортикостероидные препараты (например, 0,1% гель флуоцинолона ацетонида) [10]. Наиболее эффективным признан клобетазола пропионат, применение которого приводит к полной ремиссии у 56–75% пациентов с симптомным КПЛ полости рта [11]. При эрозивно-язвенных поражениях полости рта, устойчивых к этим препаратам, используют местные ингибиторы кальциневрина: мази такролимус и пимекролимус [12], снижающие продукцию Th-1 цитокинов путем подавления дефосфорилирования ядерного фактора активированных кальциневрином Т-клеток [13]. Если местное лечение неэффективно, назначают хлорохин внутрь [14], инъекции глутамил-триптофан динатрия [15] или внутриочаговые инъекции триамцинолона ацетонида [16], а также проводят экстракорпоральную фотохимиотерапию [17].

По данным литературы, эрозивно-язвенный КПЛ может не только быть проявлением синдрома Гриншпана (наряду с гипертонией и сахарным диабетом), но и носить паранеопластический характер, ассоциируясь с раком желудка, почки, лимфосаркомой, ретикуляноклеточной саркомой, краниофарингиомой [18]. Патогенез паранеопластического КПЛ связан с выработкой аутореактивных Т-клеток, перекрестно реагирующих с антигенами, экспрессирующимися на эпителиальных клетках [19].

Недавно мы наблюдали случай резистентного к лечению паранеопластического эрозивно-язвенного КПЛ.

#### Клиническое наблюдение

Больной М. 75 лет поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на болезненные высыпания во рту и на красной кайме губ, зудящие высыпания на туловище и конечностях, осиплость голоса и уменьшение массы тела за 2 месяца на 10 кг.



**Рис. 1.** Множественные полигональные папулы и бляшки синюшно-розового цвета на спине



**Рис. 2.** Отек, гиперемия и эрозии в области десен



**Рис. 3.** Множественные гиперкератотические и эрозированные высыпания на слизистой оболочке щеки и в углу рта

Полгода назад после работы с вредными парами отметил снижение остроты зрения, а через 2 месяца появились зудящие пятна розового цвета на голенях и эрозии в области затылка. Дерматологом по месту жительства был поставлен диагноз «красный плоский лишай» и рекомендованы мази мометазона и нафталанской нефти, что привело через 2–3 месяца к побледнению высыпаний. Еще через месяц появилась эрозия на головке полового члена, по поводу чего самостоятельно применял мазь клотримазола. Высыпания распространились на конечности, появились болезненные эрозии на красной кайме губ и во рту. Стоматологом патологический процесс был расценен как герпетический и назначено лечение ацикловиром, но эффекта не было.

В связи с этим был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При осмотре: патологический процесс распространенный, островоспалительный, полиморфный. На коже спины, боковых поверхностей живота, разгибательных поверхностей конечностей – множественные полигональные папулы синюшно-розового цвета диаметром 0,3–0,5 см, местами слившиеся в бляшки от 1,5 до 2 см в диаметре (рис. 1). На головке полового члена – розоватые полигональные папулы. В области десен – на фоне гиперемии и белесоватых сетчатых пятен – эрозии до 2 см в диаметре (рис. 2), на слизистой оболочке щек – гиперкератотические серо-белые папулы диаметром до 0,5 см, в том числе изъязвившиеся (рис. 3, 4), на слизистой оболочке губ – белые сетчатые пятна в форме листьев папоротника диаметром до 3 см (рис. 5). На красной кайме губ – множественные эрозии, покрытые кровотокающими геморагическими корками (рис. 6).

Данные обследования: анализы крови на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, сифилис – отрицательные; анализ мочи – без патологических изменений. Общий анализ крови: полихромазия ++, макроцитоз +, эритроциты – 3,74, гемоглобин – 12,4, гематокрит – 36,5, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 33, тромбоциты – 148, скорость оседания эритроцитов по Вестергрену – 40 мм/ч; общий биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза – 59 ед/л, аспаратаминотрансфераза – 87 ед/л. Ревмопробы: ревматоидный фактор положительный – 256 МЕ/мл. Анализ крови на онкомаркеры: простатспецифический антиген – 125 МЕ/мл. Анализ кала на скрытую кровь резко положительный. На электрокардиограмме наблюдаются диффузные изменения миокарда желудочков. При исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий в полости рта акантолитические клетки не обнаружены.

Заключение по гистологическому исследованию биоптата очага поражения кожи: красный плоский лишай: поражение кожи (рис. 7).



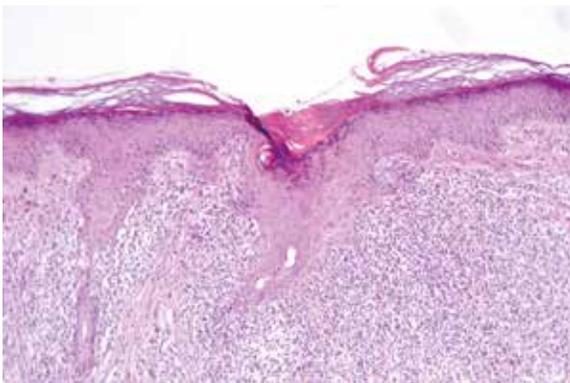
**Рис. 4.** Пятнистые сетчатые, гиперкератотические и эрозивно-изъязвленные высыпания на слизистой оболочке щеки



**Рис. 5.** Сетчатые высыпания в форме листьев папоротника на слизистой оболочке нижней губы



**Рис. 6.** Красная кайма нижней губы: множественные эрозивно-язвенные высыпания, местами покрытые геморрагическими корками



**Рис. 7.** Красный плоский лишай: поражение кожи. Ортогиперкератоз, гипергранулез, акантоз в виде «зубьев пилы», вакуолизация клеток базального слоя. В дерме полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

Заключение по гистологическому исследованию биоптата очага поражения на слизистой оболочке левой щеки: красный плоский лишай (рис. 8, 9).

Гистологическое заключение по биоптату из прямой кишки: опухоль ворсинчатого вида на ножке: фрагменты тубуло-ворсинчатой аденомы толстой кишки с умеренной дисплазией эпителия желез.

Получал лечение: оротовая кислота 1 таблетка 3 раза в день; глюконат кальция 5 мл внутримышечно; клемастин 1 мл внутримышечно на ночь; аденозинтрифосфат натрия 2 мл внутримышечно; хлорохин внутрь по 0,125 г 2 раза в день; пентоксифиллин 5 мл на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно; витамин  $B_1$  внутримышечно по 1 мл ежедневно; витамин  $B_6$  внутримышечно по 1 мл ежедневно; доксициклин внутрь по 0,1 г 2 раза в день 10 дней; наружно: мазь метилпреднизолона ацепоната, полоскания полости рта настоем ромашки, аппликации облепихового масла 4 раза в день.

На фоне лечения отмечалось незначительное улучшение с уменьшением количества эрозий и трещин на слизистой губ.

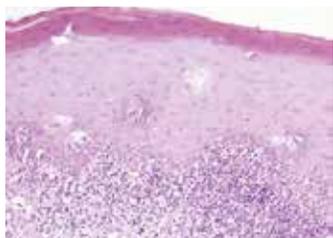
При осмотре проктологом был заподозрен рак прямой кишки.

По данным колоноскопии: слизистая нисходящей кишки и сигмы незначительно очагово гиперемирована; складчатость, сосудистый рисунок и перистальтика без особенностей. На расстоянии 15–20 см от ануса плотное экзофитное образование неправильной формы на широком основании, занимающее половину окружности кишки с гиперемированной, ворсинчатой, эрозированной поверхностью с тромбами и фибрином. Слизистая вокруг образования инфильтрирована, отечна, при взятии биопсии кровотоцит. Слизистая прямой кишки без особенностей. Внутренний геморрой. Заключение: опухоль сигмы; очаговый сигмоидит; внутренний геморрой.

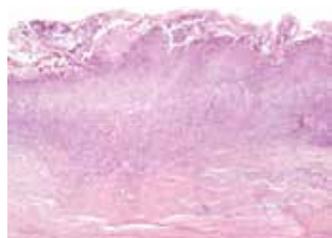
При ректоскопии: на расстоянии 9 см от ануса наблюдается ворсинчатого вида опухоль 2,5–3 см в диаметре, подвижная, на незначительной короткой ножке. Заключение: ворсинчатая опухоль прямой кишки на уровне 9 см от ануса, рубцовая стриктура ануса, перианальный дерматит.

На основании клинко-гистологического обследования установлен диагноз «тубулярно-ворсинчатая аденома с дисплазией эпителия 2–3-й степени, очагами высокодифференцированной аденокарциномы без инвазии собственной мышечной пластинки слизистой оболочки (*in situ*)» (рис. 10, 11). В связи с этим был поставлен диагноз рака прямой кишки TisN<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 0 ст. G1 и рекомендовано лечение у онколога.

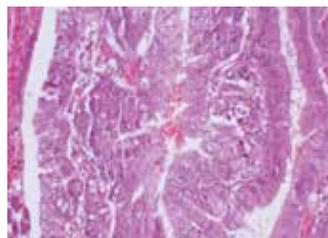
После хирургического удаления опухоли полностью регрессировали высыпания на коже (рис. 12) и на головке полового члена, частично – на слизистой оболочке губ и щек: на верхней губе оставалась одна эрозия размером 2  $\times$  0,5 см с белесоватым налетом (рис. 13, 14).



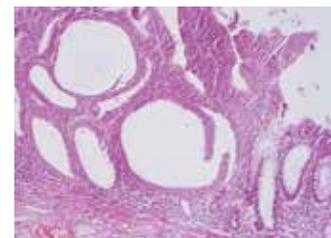
**Рис. 8.** Красный плоский лишай: поражение слизистой оболочки полости рта. В эпителии слизистой – фокальный паракератоз, акантоз в виде «зубьев пилы», вакуолизация клеток базального слоя. Субэпителиальный лихеноидный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$



**Рис. 9.** Поражение слизистой оболочки полости рта. Эрозия с полной утратой эпителия, полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат в верхней части *lamina propria*. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 40$



**Рис. 10.** Фокус высокодифференцированной аденокарциномы в поверхностных отделах тубулярно-ворсинчатой аденомы, представленный криброзными структурами и тяжелой дисплазией эпителия. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$



**Рис. 11.** Участок тубулярно-ворсинчатой аденомы на границе с неизменной слизистой толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$



**Рис. 12.** Гиперпигментированные пятна на месте бывших высыпаний в области спины



**Рис. 13.** Регресс высыпаний на слизистой оболочке щек. На месте эрозивно-язвенных очагов местами остались белесоватые сетчатые пятна



**Рис. 14.** На слизистой губ высыпания регрессировали, на верхней губе слева остается эрозия с белесоватым налетом

В представленном клиническом наблюдении эрозивно-язвенный КПЛ полости рта и красной каймы губ сочетался с типичными проявлениями КПЛ на коже туловища, конечностей, волосистой части головы и половых органов, а также с колоректальным раком. Паранеопластический характер этого торпидного к лечению процесса подтверждается быстрым спонтанным регрессом кожных и подавляющего большинства эрозивно-язвенных поражений после удаления опухоли.

Колоректальный рак занимает четвертое место в мире в структуре онкологических заболеваний, причем частота его выше в экономически развитых странах [20]. В европейской популяции риск

развития этого вида рака достигает 4–5%. Более 90% злокачественных опухолей толстой кишки приходится на аденокарциномы [21], которые возникают из тубуло-ворсинчатых и ворсинчатых аденом [22].

Клинические проявления дерматозов, в том числе КПЛ, могут предшествовать развитию злокачественного новообразования, совпадать с ним или следовать за ним. Кожные паранеоплазии имеют неблагоприятный прогноз, но при раннем выявлении лежащего в их основе злокачественного процесса и его эффективном лечении они регрессируют спонтанно [23], подтверждением чему послужило приведенное клиническое наблюдение. ©



## Литература

1. Молочков ВА, Сухова ТЕ, Молочкова ЮВ. Клинические особенности красного плоского лишая. Клиническая дерматология и венерология. 2013;11(4):34–43.
2. Седова ЛА. Антиоксидантная терапия эксудативно-гиперемической формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Врач-аспирант. 2013;59(4):104–10.
3. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD008092. doi: 10.1002/14651858.CD008092.pub2.
4. Soria A, Agbo-Godeau S, Taïeb A, Francès C. Treatment of refractory oral erosive lichen planus with topical rapamycin: 7 cases. Dermatology. 2009;218(1):22–5. doi: 10.1159/000172830.
5. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. Br J Dermatol. 2013;169(2):337–43. doi: 10.1111/bjd.12334.
6. Pelisse M, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J. A new vulvovagino-gingival syndrome. Plurimucous erosive lichen planus. Ann Dermatol Venerol. 1982;109(9):797–8.
7. Селицкий ГД, Измерова НИ, Хамаганова ИВ, Чикин ВР, Лепшокова ФВ, Нажмутдинова ДК. Патология слизистой оболочки полости рта и кожи, обусловленная побочным действием биотропных гигиенических парфюмерно-косметических продуктов и стоматологических материалов (междисциплинарный проект). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009;(2):31–6.
8. Carozzo M. How common is oral lichen planus? Evid Based Dent. 2008;9(4):112–3. doi: 10.1038/sj.ebd.6400614.
9. Машкиллейсон АЛ. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта. М.: Медицина; 1970. 271 с.
10. Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;83(1):21–5. doi: 10.1016/S1079-2104(97)90085-8.
11. Carbone M, Arduino PG, Carozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Brocchetti R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. Oral Dis. 2009;15(3):235–43. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01516.x.
12. Samyia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. J Cutan Med Surg. 2012;16(4):221–9.
13. Elad S, Epstein JB, Yarom N, Drucker S, Tzach R, von Bültzingslöwen I. Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions, a systematic review; part I: calcineurin inhibitors. Expert Opin Emerg Drugs. 2010;15(4):713–26. doi: 10.1517/14728214.2010.528389.
14. Арутюнов СД, Перламутров ЮН, Акинфиева ВБ, Брагина ЕЕ. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением биополимерных пленок «Галавит ПЛ». Dental Forum. 2005;(4):24–9.
15. Глазкова ЮП, Перламутров ЮН, Корсунская ИМ, Терещенко АВ. Влияние комплексного лечения с использованием иммуносупрессивной терапии на цитокиновый статус сыворотки крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и губ. Вестник последипломного медицинского образования. 2011;(2):24–6.
16. 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.
17. 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.
18. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. Arch Dermatol. 2006;142(3):289–94. doi: 10.1001/archderm.142.3.289.
19. Helm TN, Camisa C, Liu AY, Valenzuela R, Bergfeld WF. Lichen planus associated with neoplasia: a cell-mediated immune response to tumor antigens? J Am Acad Dermatol. 1994;30(2 Pt 1):219–24.
20. Мейерхардт Дж, Сандерз М, ред. Рак толстой кишки. Пер. с англ. М.: Рид Элсивер, 2009. 186 с.
21. Тимофеев ЮМ. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения. Русский медицинский журнал. 2004;12(11):653–6.
22. Iordache S, Săftoiu A, Ciurea T, Georgescu CV, Ghiluşi M. Predictive parameters for advanced neoplastic adenomas and colorectal cancer in patients with colonic polyps – a study in a tertiary medical centre in the South-West region of Romania. Rom J Morphol Embryol. 2006;47(3):239–43.
23. Дворников АС, Рыбко ВА, Ковалева ОВ, Книжник АВ, Архипова КА, Каинов ЯА, Скрипкин ЮК, Зборовская ИБ. К вопросу о патогенезе и ранней диагностике паранеопластических процессов в дерматологии. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2007;(6):50–5.

## References

1. Molochkov VA, Sukhova TE, Molochkova YuV. Klinicheskie osobennosti krasnogo ploskogo lishaya [Clinical features of lichen ruber planus]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2013;11(4):34–43 (in Russian).
2. Sedova LA. Antioksidantnaya terapiya eksudativno-giperemicheskoy formy krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta [Antioxidant therapy of patients with the erythematous form oral lichen planus]. Vrach-aspirant. 2013;59(4):104–10 (in Russian).
3. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD008092. doi: 10.1002/14651858.CD008092.pub2.
4. Soria A, Agbo-Godeau S, Taïeb A, Francès C. Treatment of refractory oral erosive lichen planus with topical rapamycin: 7 cases. Dermatology. 2009;218(1):22–5. doi: 10.1159/000172830.
5. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. Br J Dermatol. 2013;169(2):337–43. doi: 10.1111/bjd.12334.
6. Pelisse M, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J. A new vulvovagino-gingival syndrome. Plurimucous erosive lichen planus. Ann Dermatol Venerol. 1982;109(9):797–8.
7. Selisskiy GD, Izmerova NI, Khamaganova IV, Chikin VR, Lepshokova FV, Nazhmutdino-va DK. Patologiya slizistoy obolochki polosti rta i kozhi, obuslovlennaya pobochnym deystviem biotropnykh gigienicheskikh parfumerno-kosmeticheskikh produktov i stomatologicheskikh materialov (mezhdistsiplinarnyy proekt) [Oral mucosal and dermal diseases caused by the side effect of biotropic hygienic and perfume-and-cosmetic products and dental materials (interdisciplinary project)]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2009;(2):31–6 (in Russian).
8. Carozzo M. How common is oral lichen planus? Evid Based Dent. 2008;9(4):112–3. doi: 10.1038/sj.ebd.6400614.
9. Mashkilleysen AL. Predrak krasnoy kaymy gub i slizistoy obolochki polosti rta [The precancer of red border of the lips and mucous mem-



- branes of the oral cavity]. Moscow: Meditsina; 1970. 271 p. (in Russian).
10. Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinonone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(1):21–5. doi: 10.1016/S1079-2104(97)90085-8.
  11. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Brocchetto R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009;15(3):235–43. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01516.x.
  12. Samyia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(4):221–9.
  13. Elad S, Epstein JB, Yarom N, Drucker S, Tzach R, von Bültzingslöwen I. Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions, a systematic review; part I: calcineurin inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2010;15(4):713–26. doi: 10.1517/14728214.2010.528389.
  14. Arutyunov SD, Perlamutrov YuN, Akinfiyeva VB, Bragina EE. Kliniko-morfologicheskoe obosnovanie kompleksnogo lecheniya erozivno-yazvennoy formy krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta s primeneniem biopolimernykh plenok "Galavit PL" [Clinico-morphological substantiation of complex treatment of erosive and ulcerative form of the oral lichen planus with application of biopolymer films "Galavit PL"]. *Dental Forum.* 2005;(4):24–9 (in Russian).
  15. Glazkova YuP, Perlamutrov YuN, Korsunskaya IM, Tereshchenko AV. Vliyanie kompleksnogo lecheniya s ispol'zovaniem immunosuppressivnoy terapii na tsitokinovyy status syvorotki krovi bol'nykh krasnym ploskim lishaem slizistoy obolochki polosti rta i gub [The influence of combination treatment including immune suppression on serum cytokines in patients with lichen planus rubrum of oral mucosa and the vermilion zone]. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2011;(2):24–6 (in Russian).
  16. 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.
  17. 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.
  18. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol.* 2006;142(3):289–94. doi: 10.1001/archderm.142.3.289.
  19. Helm TN, Camisa C, Liu AY, Valenzuela R, Bergfeld WF. Lichen planus associated with neoplasia: a cell-mediated immune response to tumor antigens? *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(2 Pt 1):219–24.
  20. Meyerhardt J, Saunders M, editors. *Colorectal Cancer: Dana-Farber Cancer Institute Handbook.* Elsevier Mosby; 2007. 160 p.
  21. Timofeev YuM. Kolorektal'nyy rak: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya [Colorectal cancer: modern aspects of diagnosis and treatment]. *Russian Medical Journal.* 2004;12(11):653–6.
  22. Iordache S, Săftoiu A, Ciurea T, Georgescu CV, Ghiluşi M. Predictive parameters for advanced neoplastic adenomas and colorectal cancer in patients with colonic polyps – a study in a tertiary medical centre in the South-West region of Romania. *Rom J Morphol Embryol.* 2006;47(3):239–43.
  23. Dvornikov AS, Rybko VA, Kovaleva OV, Knizhnik AV, Arkhipova KA, Kainov YaA, Skripkin YuK, Zborovskaya IB. K voprosu o patogeneze i ranney diagnostike paraneoplasticheskikh protsessov v dermatologii [Pathogenesis and early diagnosis of paraneoplastic processes in dermatology]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2007;(6):50–5 (in Russian).

## A case of paraneoplastic erosive ulcerative lichen planus rubrum associated with a rectal adenocarcinoma

Molochkov V.A.<sup>1</sup> • Bobrov M.A.<sup>1</sup> • Amkhadova M.A.<sup>1</sup> • Molochkova Yu.V.<sup>1</sup> • Petrova M.S.<sup>1</sup> • Kul'bachinskiy N.V.<sup>1</sup>

The erosive ulcerative form of lichen planus rubrum localized on the oral mucosa is the most resistant to treatment from all types of the disease. It becomes malignant in 3% of cases and quite often is of a paraneoplastic character. We present a clinical case of an aggressive and resistant to treatment paraneoplastic erosive ulcerative lichen planus rubrum of the oral mucosa and the vermilion zone in a patient with polygonal papules typical for this dermatosis. The papules resolved after surgical

removal of colorectal cancer tumor that was diagnosed at an early stage (adenocarcinoma *in situ*). We draw attention to the necessity of timely and careful assessment of patients with erosive ulcerative lichen planus rubrum for malignant neoplasms.

**Key words:** erosive ulcerative lichen planus rubrum, paraneoplasia, rectal adenocarcinoma

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-107-113

**Molochkov Vladimir A.** – MD, PhD, Professor, Merited Scientist, Head of the Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Bobrov Maksim A.** – MD, Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Amkhadova Malkan A.** – MD, PhD, Professor of the Course of Surgical Stomatology and Implantology, Chair of Jaw and Face Surgery and Surgical Stomatology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Molochkova Yuliya V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

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

**Petrova Marina S.** – MD, Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Kul'bachinskiy Nikita V.** – MD, PhD Student, Course of Surgical Stomatology and Implantology, Chair of Jaw and Face Surgery and Surgical Stomatology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

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



# К обследованию и лечению больных хроническим простатитом при персистирующем урогенитальном хламидиозе

Молочков В.А.<sup>1</sup> • Алешкин В.А.<sup>2</sup> • Скирда Т.А.<sup>2</sup> • Караулов А.В.<sup>3</sup> • Молочкова Ю.В.<sup>1</sup> • Антонова Е.В.<sup>4</sup>

**Актуальность.** Урогенитальный хламидиоз – наиболее распространенная бактериальная инфекция, передаваемая половым путем, сопровождающаяся высокой частотой осложнений (хронический простатит, сальпингоофорит и др.) и неблагоприятных последствий (нарушение половой и репродуктивной функций). В последние годы отмечается нарастание персистирующей хламидийной инфекции, которая не поддается лечению антибиотиками и диагностируется на основании обнаружения методом иммуноферментного анализа антител иммуноглобулина (Ig) класса G к белку теплового шока хламидий с молекулярной массой 60 кД (HSP60) и определения секреторного IgA к *Chlamydia trachomatis* в семенной плазме. **Цель** – выявление частоты персистирующей хламидийной инфекции у больных хроническим простатитом путем определения сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* и наличия противохламидийных IgA в семенной плазме. **Материал и методы.** В рамках проспективного исследования мы провели обследование 18 больных хроническим простатитом

в возрасте от 21 до 58 лет, в контрольную группу вошли 30 человек без хламидийной урогенитальной патологии. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, инструментальное обследование, ультразвуковое исследование предстательной железы и семенных пузырьков. Серологические исследования проводились с помощью иммуноферментного анализа в четырех тест-системах фирмы “Medac” (Германия) к двум антигенам: родоспецифическому липополисахариду хламидий r-ELISA (антитела классов IgM, IgG и IgA к *Chlamydia*) и основному белку наружной мембраны (MOMP) *C. trachomatis* (антитела классов IgG и IgA). Антитела к HSP60 хламидий определяли в тест-системе с HSP60-IgG-ELISA фирмы “Medac”. Определение секреторного IgA в семенной жидкости проводили с помощью тест-системы *Chlamydia trachomatis*-IgA-pELISA. **Результаты.** В основной группе в 13 (72,2%) из 18 случаев выявлен хронический хламидийный простатит, который в 7 (38,9%) случаях протекал на фоне персистирующей хламидийной инфекции, сопровождающейся одновременным

повышением титра сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* и наличием противохламидийных антител IgA в семенной плазме. У 30 человек контрольной группы сывороточные антитела IgG к *C. trachomatis* обнаружены не были. **Заключение.** Полученные данные подтверждают диагностическую ценность определения присутствия IgA к *C. trachomatis* с целью установления этиологии воспалительного процесса в мужском генитальном тракте, а также свидетельствуют о высокой частоте персистирующей хламидийной инфекции у больных хроническим простатитом и целесообразности использования серологического обследования на наличие сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* и противохламидийных IgA в семенной плазме.

**Ключевые слова:** урогенитальный хламидиоз, персистирующая хламидийная инфекция, белок теплового шока, иммуноглобулины

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-114-120

Урогенитальный хламидиоз – самая частая бактериальная инфекция, передаваемая половым путем, заболеваемость которой имеет тенденцию к увеличению. Так, в Швеции за период с 2000 по 2005 г. этот показатель вырос с 218 до 376 случаев на 100 тыс. населения, а в США, по данным за 2010 г., он составлял 465 случаев на 100 тыс. населения [1]. При этом не исключается, что в связи со сложностью выявления урогенитального хламидиоза

его фактическая распространенность почти на порядок выше официальной [2]. По статистике, в 2003 г. в Российской Федерации заболеваемость урогенитальным хламидиозом была зафиксирована на уровне 100 случаев на 100 тыс. населения. По оценкам экспертов, этот показатель был значительно занижен по сравнению с реальной ситуацией [3]. Тем не менее в 2010 г. официальные данные оказались еще ниже – 66,3 случая на 100 тыс. населения. Предположительно, снижение



заболеваемости урогенитальным хламидиозом происходит на фоне нарастания частоты персистирующих видов возбудителя инфекции, которые развиваются в первую очередь вследствие нерациональной антибиотикотерапии и не выявляются стандартным набором диагностических тестов. По этой причине в США не идентифицируются возбудители в 20–50% наблюдений при негонококковых уретритах [4].

Социальная значимость урогенитального хламидиоза обусловлена также нередкой ассоциацией его возбудителя *Chlamydia trachomatis* с другими инфекционными агентами, а также торпидностью течения заболевания. Именно поэтому инфекция обычно выявляется в хронической стадии и, характеризуясь многоочаговостью, приводит к высокой частоте осложнений (хронический простатит, сальпингофорит и др.) и неблагоприятных последствий (нарушение половой и репродуктивной функций) [5, 6].

Патогенез и клинические проявления урогенитального хламидиоза определяются повреждением тканей в результате воспалительной реакции организма на инфицирование *C. trachomatis*, а в случае хронической или персистирующей формы инфекции еще и разрушением собственных клеток в процессе размножения бактерий [7, 8].

Персистирующая инфекция характеризуется замедлением жизненного цикла хламидий (до нескольких месяцев) или остановкой его на стадии ретикулярных телец (аберрантных ретикулярных телец) [9, 10], которые продуцируют минимальные количества хламидийных структурных антигенов, но продолжают синтезировать и освобождать белок теплового шока с молекулярной массой 60 кД (англ. heat shock protein 60 – HSP60) [8, 11].

Клетки, чтобы повысить свои защитные функции, быстро синтезируют HSP в ответ на различные физические, химические и физиологические воздействия [8]. Микробные HSP – доминирующие антигены и в иммуногенетике человека. В течение инфекционного процесса микроорганизмы, в свою очередь, значительно повышают синтез HSP, тем самым защищаясь от посторонних (внешних) иммунологических механизмов. Иммунный ответ организма-хозяина может быть как защитным, так и патологическим.

**Молочков Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 01 63.  
E-mail: derma@monikiweb.ru

**Алешкин Владимир Андрианович** – д-р биол. наук, профессор, заслуженный деятель науки, директор<sup>2</sup>

**Скирда Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.<sup>2</sup>

**Караулов Александр Викторович** – д-р мед. наук, профессор, член-кор. РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии<sup>3</sup>

**Молочкова Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Антонова Екатерина Вячеславовна** – врач-дерматовенеролог<sup>4</sup>

Недиагностированная или неэффективно пролеченная микробная инфекция может привести к хронической персистенции патогенов. На этой стадии происходит повышенная выработка как человеческих, так и микробных HSP, причем микробные HSP60 отвечают в основном за развитие иммунопатологических процессов. Антитела к сохранным эпитопам микробных HSP60 вступают в перекрестную реакцию с человеческим HSP60, которая в итоге приводит к аутоиммунным ответам [8].

HSP60 присутствует и в ретикулярных тельцах, и в элементарных тельцах хламидий, но активный синтез этого белка начинается только при непродуктивной латентной инфекции, такой как персистирующая хламидийная инфекция. Иммунный ответ на хламидийный HSP60 связан с инфекцией верхнего отдела урогенитального тракта [12].

Персистирующая инфекция не поддается лечению антибиотиками, так как в неразвивающихся ретикулярных тельцах прекращаются метаболические процессы. Диагноз этой формы болезни ставят на основании обнаружения методом иммуноферментного анализа антител иммуноглобулина (Ig) класса G к HSP60 хламидий и определения секреторного IgA к *C. trachomatis* в семенной плазме.

Секреторные IgA индуцируются в местах проникновения этого патогена и сначала выявляются в эякуляте (вагинальном отделяемом). В сыворотке крови они появляются через 10–14 дней после начала заболевания, обычно параллельно со специфическими IgG, только на более низком уровне, и свидетельствуют о прогрессировании заболевания.

Целью настоящего исследования было выявление частоты персистирующей хламидийной инфекции у больных хроническим простатитом путем определения сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* и наличия противохламидийных IgA в семенной плазме.

## Материал и методы

Обследованы 18 больных хроническим простатитом в возрасте от 21 до 58 лет, обратившихся с 2014 по 2015 г. в Щелковский кожно-венерологический диспансер (Московская область),

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

<sup>2</sup> ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГАУЗ МО «Щелковский кожно-венерологический диспансер»; 141100, Московская область, г. Щелково, ул. Новая фабрика, 10, Российская Федерация

Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер и консультативно-диагностический центр ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского по поводу воспаления мочеполювых органов. Контрольную группу составили 30 человек без хламидийной урогенитальной патологии. Клиническое обследование включало сбор анамнеза: наличие урогенитального хламидиоза в анамнезе отмечено в 7 из 18 случаев, в 6 из них *C. trachomatis* выявлена в материале из уретры методом полимеразной цепной реакции (реактивы ФБУН ЦНИИ эпидемиологии и НПФ «Литекс», Россия), причем у двух пациентов имелась ассоциация их с *Ureaplasma urealyticum*). Осмотр мочеполювых органов предполагал пальцевое обследование предстательной железы, семенных пузырьков, куперовых желез и т.д. Инструментальное обследование включало сухую тотальную уретроскопию, а также ультразвуковое исследование предстательной железы и семенных пузырьков.

Серологические исследования проводились с помощью иммуноферментного анализа в четырех тест-системах фирмы «Medac» (Германия) к двум антигенам: родоспецифическому липополисахариду хламидий г-ELISA (антитела классов IgM, IgG и IgA к *Chlamydia*) и основному белку наружной мембраны (MOMP) *C. trachomatis* (антитела классов IgG и IgA). Положительным результатом считали титры антител к родоспецифическому липополисахариду хламидий: IgM  $\geq$  1:50, IgG  $\geq$  1:100, IgA  $\geq$  1:50; к MOMP *C. trachomatis*: IgG  $\geq$  1:50, IgA  $\geq$  1:50. Антитела к HSP60 хламидий определяли в тест-системе с HSP60-IgG-ELISA фирмы «Medac». Положительным результатом считали титр антител IgG  $\geq$  1:50. Определение секреторного IgA в семенной жидкости проводили с помощью тест-системы *Chlamydia trachomatis*-IgA-pELISA. В качестве положительного результата принимали значение оптической плотности больше критической величины (cut-off) (среднее арифметическое значение оптической плотности отрицательных контролей)  $\times$  2. Использование четырех тест-систем считали обоснованным, поскольку каждая из них имела свою диагностическую значимость.

## Результаты и обсуждение

Данные серологического исследования у обследованных пациентов (n=18) представлены в таблице. Из 18 больных хроническим простатитом сывороточные антитела IgG к *C. trachomatis* определялись в 6 (33,3%) случаях (у 30 человек контрольной группы они обнаружены не были).

Повышенный титр сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* был выявлен в 11 (61,1%)

наблюдениях. Одновременное повышение титра антител IgG к *C. trachomatis* и антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* имело место в 6 случаях. У 5 пациентов HSP60 был выявлен в отсутствие сывороточных антител этого класса к *C. trachomatis*. При этом у 8 обследованных в отсутствие антител IgG к *C. trachomatis* обнаружены противохламидийные антитела IgA в семенной плазме.

В целом при обследовании 18 больных хроническим простатитом противохламидийные антитела IgA в семенной плазме определялись у 13 (72,2%) пациентов (оптическая плотность выше референсного значения – 0,036–2,54), причем у 7 из них отмечено повышение уровня сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis*.

При исследовании материала из уретры методом полимеразной цепной реакции *C. trachomatis* обнаружена в 6 (33,3%) наблюдениях. В 5 из них выявлены противохламидийные IgA в семенной плазме, но не в материале из уретры, при этом не обнаружены сывороточные IgG к HSP60 *C. trachomatis*.

Таким образом, при обследовании 18 пациентов с использованием методов полимеразной цепной реакции (материал из уретры) и иммуноферментного анализа (сыворотка крови и семенная плазма) в 13 (72,2%) случаях был выявлен хронический хламидийный простатит. У 7 (38,9%) больных он протекал на фоне персистирующей хламидийной инфекции, сопровождаясь одновременным повышением титра сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* и наличием противохламидийных антител IgA в семенной плазме.

### Клиническое наблюдение 1

Пациент С. 33 лет 10.04.2015 обратился в Щелковский кожно-венерологический диспансер в связи с обнаружением у его половой партнерши урогенитального трихомониаза. Со слов пациента, партнерша прошла курс лечения, излечилась. За 4 месяца до обращения пациент перенес урогенитальный хламидиоз, по поводу которого получал антибактериальную терапию. Больному проводилось обследование на инфекции, передаваемые половым путем, в том числе с целью исключения персистирующей хламидийной инфекции. При серологическом исследовании антитела к роду *Chlamydia*, *C. trachomatis*, антитела IgG к HSP60 хламидий не выявлены. В семенной плазме обнаружен секреторный IgA к *C. trachomatis* (оптическая плотность 0,319).

При уретроскопии обнаружены хронический тотальный уретрит, мягкий инфильтрат в передней уретре, литтреит, задний грануляционный уретрит, катаральный колликулит. При пальпации и методом ультразвукового исследования предстательной железы



Уровни специфических антител к хламидиям в сыворотке крови и семенной плазме больных, определенные методом иммуноферментного анализа

Порядковый номер пациента	Возраст пациента	Род хламидий, диагностический титр	<i>C. trachomatis</i> , диагностический титр	HSP60 хламидий	IgA в семенной плазме, оптическая плотность*
1.	Ш., 36 лет	IgM не выявлено IgG – 1:100 IgA не выявлено	Не выявлено	IgG – 1:50	0,165
2.	Н., 58 лет	IgM не выявлено IgG не выявлено IgA – 1:100	IgG – 1:50 IgA – 1:50	IgG – 1:50	0,036
3.	К., 26 лет	Не выявлено	IgG – 1:50 IgA не выявлено	IgG – 1:100	1,036
4.	С., 21 год	IgM не выявлено IgG – 1:400 IgA не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	0,074
5.	Г., 26 лет	IgM – 1:50 IgG не выявлено IgA – 1:50	Не выявлено	IgG – 1:100	Не выявлено
6.	Н., 23 года	IgM не выявлено IgG – 1:400 IgA – 1:50	IgG – 1:50	IgG – 1:100	0,089
7.	Т., 44 года	IgM не выявлено IgG – 1:200 IgA – не выявлено	Не выявлено	IgG – 1:100	Не выявлено
8.	С., 33 года	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	0,319
9.	П., 46 лет	IgM не выявлено IgG – 1:200 IgA – 1:50	IgG – 1:50	IgG – 1:100	0,255
10.	К., 23 года	IgM не выявлено IgG – 1:400 IgA – 1:50	Не выявлено	Не выявлено	0,155
11.	Ш., 34 года	IgM – не выявлено IgG – 1:200 IgA – 1:100	Не выявлено	Не выявлено	0,054
12.	Р., 26 лет	IgM не выявлено IgG не выявлено IgA – 1:100	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
13.	К., 37 лет	IgM – 1:50 IgG – 1:400 IgA – 1:100	Не выявлено	IgG – 1:50	0,910
14.	Л., 29 лет	IgM не выявлено IgG – 1:100 IgA не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	0,135
15.	Р., 37 лет	IgM не выявлено IgG – 1:100 IgA не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	2,54
16.	Л., 26 лет	IgM – 1:50 IgG – 1:200 IgA – 1:200	IgG – 1:100	IgG – 1:200	Не выявлено
17.	Р., 20 лет	IgM – 1:50 IgG – 1:800 IgA – 1:400	Не выявлено	IgG – 1:100	Не выявлено
18.	Н., 36 лет	IgM – 1:50 IgG – 1:200 IgA не выявлено	IgG – 1:50 IgA – 1:100	IgG – 1:50	2

\* Величина оптической плотности раствора считалась положительной при значении от 0,03 до 0,05



выявлен хронический паренхиматозный простатит. Установлен диагноз: хронический тотальный хламидийный уретрит, переходный инфильтрат передней уретры, литтреит, катаральный колликулит, хронический паренхиматозный простатит.

Пациент получал лечение: Вобэнзим внутрь по 5 таблеток 3 раза в день 20 дней, интерферон-гамма внутримышечно по 500 тыс. МЕ 5 дней, лимфотропную антибактериальную терапию пefлоксацином № 12, инстиляции уретры соком каланхоэ с прокакаином № 10, массаж предстательной железы № 10, туширование семенного бугорка 10% раствором нитрата серебра 1 раз в неделю № 4, крайне высокочастотную терапию на промежность № 10.

При серологическом обследовании, проведенном через 3 месяца после лечения, антитела к роду *Chlamydia*, *C. trachomatis*, антитела IgG к HSP60 хламидий выявлены не были. Уровень секреторных противохламидийных IgA в семенной плазме снизился до оптической плотности 0,053. Рекомендовано повторное исследование крови и семенной плазмы через 3 месяца.

Таким образом, адекватное лечение привело к резкому (в 6 раз) снижению уровня секреторных противохламидийных IgA в семенной плазме пациента.

## Клиническое наблюдение 2

Пациент Ш. 37 лет 02.03.2015 обратился в Щелковский кожно-венерологический диспансер с жалобами на дискомфорт в области промежности, периодические боли при семяизвержении, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, мочеиспускание в ночное время. Семь лет назад болел урогенитальным хламидиозом.

Случайные половые связи в течение года отрицает. Со слов пациента, партнерша была обследована, инфекций, передаваемых половым путем, не выявлено.

При осмотре: наружные половые органы сформированы правильно. Рост волос по мужскому типу. Крайняя плоть закрывает головку полового члена. Губки уретры отечны, гиперемированы, слегка вывернуты.

Двухстаканная проба: моча в 1-й порции – светлая, наличие хлопьев, нитей; во 2-й порции – светлая, прозрачная.

При пальцевом исследовании предстательная железа упруго-эластическая, имеет форму каштана, границы ее четкие; левая доля больше правой, продольная бороздка сглажена, поверхность бугристая с западениями и возвышениями. В секрете предстательной железы: лейкоциты – до 35 в поле зрения, амилоидные клетки в большом количестве, лецитиновые зерна – много, единичные сперматозоиды. Диагноз: хронический паренхиматозный простатит.

При уретроскопии тубус № 23 свободно прошел через наружное отверстие уретры. Диагноз: хронический тотальный уретрит, переходный инфильтрат передней уретры, литтреит, катаральный колликулит.

Пальпаторно и при ультразвуковом исследовании выявлен хронический паренхиматозный простатит.

В материале из уретры методом полимеразной цепной реакции *C. trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *M. genitalum*, *U. urealyticum* не обнаружены. Мазок из уретры: лейкоциты – 20–30 в поле зрения, кокковая флора, эпителиальные клетки пластами.

При серологическом обследовании, проведенном для исключения персистирующей хламидийной инфекции, антитела к родоспецифическому антигену *Chlamydia*: IgG – 1:100; *C. trachomatis*: IgG, IgA – не выявлены; IgG к HSP60 хламидий – 1:50; секреторный IgA в семенной плазме – результат отрицательный (оптическая плотность 0,165).

Установлен диагноз: персистирующая хламидийная инфекция. Хронический тотальный уретрит, переходный инфильтрат передней уретры, литтреит, катаральный колликулит, хронический хламидийный паренхиматозный простатит.

Получил лечение: интерферон-гамма подкожно по 500 тыс. МЕ 5 дней; Вобэнзим внутрь по 5 таблеток 3 раза в день 20 дней. На 5-й день лечения назначен азитромицин (внутри по 1 г 2 раза в неделю, на курс № 3). Местное лечение: массаж предстательной железы № 12, инстиляции уретры соком каланхоэ с прокакаином № 12, туширование семенного бугорка 10% раствором нитрата серебра 1 раз в неделю № 4, крайне высокочастотная терапия на промежность № 10.

На фоне лечения на 7-й день прекратились ночные позывы к мочеиспусканию, купировались танцующие боли в промежности. Через 3 месяца после окончания лечения пациент жалоб не предъявлял. Предстательная железа приобрела гладкую поверхность, продольная бороздка стала лучше выражена.

Через месяц после лечения в материале из уретры обнаружено 2–5 лейкоцитов в поле зрения.

Согласно результатам серологического обследования, проведенного в консультативно-диагностическом центре ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (04.08.2015) после лечения, антитела к родоспецифическому антигену *Chlamydia*: IgG – 1:100; *C. trachomatis*: IgG, IgA – не выявлены; антитела IgG к HSP60 хламидий – 1:50; положительный результат на секреторный IgA в семенной плазме (оптическая плотность 0,172).

Через 3 месяца после лечения проведено повторное обследование: жалобы со стороны мочеполовых органов отсутствовали, однако не отмечено и тенденции к нормализации серологических реакций. В связи с этим пациенту был рекомендован дальнейший клинико-серологический контроль с явкой на повторный прием через полгода.

Представленные данные подтверждают высказанное ранее мнение о диагностической ценности определения присутствия IgA к *C. trachomatis*



с целью установления этиологии воспалительного процесса в мужском генитальном тракте [13, 14, 15], а также свидетельствуют о высокой частоте персистирующей хламидийной инфекции у больных хроническим простатитом и целесообразности использования серологического обследования на наличие сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* и противохламидийных IgA в семенной плазме.

## Заключение

Выявление персистирующей хламидийной инфекции почти у 40% больных с хроническим простатитом, у которых заболевание сопровождалось одновременным повышением титра сывороточных антител IgG к HSP60 *C. trachomatis* и наличием

противохламидийных IgA в семенной плазме, говорит о необходимости разработки методов адекватного лечения этой категории больных с учетом нечувствительности персистирующей *C. trachomatis* к противохламидийным антибактериальным препаратам. Представляется важным отметить, что на персистирующую хламидийную инфекцию указывают следующие факторы: наличие хламидийной инфекции в анамнезе, выявление в сыворотке крови антител IgG к HSP60 хламидий не ранее чем через 6–8 месяцев после законченного курса антибактериальной терапии (в отсутствие специфического лечения в предшествующие 6–8 месяцев), а также наличие в семенной плазме повышенного уровня противохламидийных IgA. ☼

## Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2011.
- Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, Solakov P, Altwegg M, Mowinckel P, Plan PA, Vischer T; EULAR. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1113–9. doi: 10.1136/ard.2003.010710.
- Гомберг МА, Соловьев АМ. Современная тактика лечения больных различными формами урогенитального хламидиоза. *Лечащий врач*. 2003;(7):50–3.
- Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, Fairley CK. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis*. 2006;193(3):336–45. doi: 10.1086/499434.
- Молочков ВА. Урогенитальный хламидиоз. М.: Бином; 2006. 208 с.
- Летяева ОИ, Гизингер ОА, Зиганшин ОР. Вопросы эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии в лечении хламидийно-герпетической инфекции урогенитального тракта. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;(3):65–70.
- Шаткин АА, Попов ВЛ. Взаимодействие хламидий и клетки-хозяина. В: Шаткин АА, ред. Хламидийные инфекции: сборник научных трудов. М.; 1986. с. 5–14.
- Dreesbach K. Review: Chlamydial Heat Shock proteins (cHSP). Berlin: Medac Diagnostic; 2001: 1–19.
- Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev*. 1994;58(4):686–99.
- Караулов АВ, Афанасьева СС, Алешкина ВА, Лапина БА, ред. Хламидийная инфекция. Новые аспекты патогенеза, иммунологии, верификации и лечения инфекции у человека и приматов. М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2012. 256 с.
- Анкирская АС. Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 1999;(3):8–10.
- Witkin SS. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(1–2):35–8. doi: 10.1155/S1064744999000083.
- Михайличенко ВВ, Бойцов АГ, Сельков СА, Есипов АС, Порин АА, Белоусова ЕВ, Ришук СВ. Диагностическая значимость выявления IgA к *Chlamydia trachomatis* в плазме спермы человека. *Terra Medica*. 2003;(1):27–8.
- Yoshida K, Kobayashi N, Negishi T. Chlamydia trachomatis infection in the semen of asymptomatic infertile men: detection of the antigen by in situ hybridization. *Urol Int*. 1994;53(4):217–21.
- Ochsendorf FR, Ozdemir K, Rabenau H, Fenner T, Oremek R, Milbradt R, Doerr HW. Chlamydia trachomatis and male infertility: chlamydia-IgA antibodies in seminal plasma are *C. trachomatis* specific and associated with an inflammatory response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12(2):143–52. doi: 10.1111/j.1468-3083.1999.tb01005.x.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2011.
- Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, Solakov P, Altwegg M, Mowinckel P, Plan PA, Vischer T; EULAR. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1113–9. doi: 10.1136/ard.2003.010710.
- Гомберг МА, Соловьев АМ. Современная тактика лечения больных различными формами урогенитального хламидиоза. *Лечащий врач*. 2003;(7):50–3 (in Russian).
- Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, Fairley CK. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis*. 2006;193(3):336–45. doi: 10.1086/499434.
- Molochkov VA. Urogenital'nyy khlamidioz [Urogenital chlamydiosis]. Moscow: Binom; 2006. 208 p. (in Russian).
- Letyaeva OI, Gizinger OA, Ziganshin OR. Voprosy effektivnosti i bezopasnosti immunomoduliruyushchey terapii v lechenii khlamidino-gerpeticheskoy infektsii urogenital'nogo trakta [Issues of efficiency and safety of immunomodulating therapy in the treatment of the chlamydial and herpetic infection of the urogenital tract]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;(3):65–70 (in Russian).



7. Shatkin AA, Popov VL. Vzaimodeystvie khlamidii i kletki-khozayaina [Interaction of Chlamydia with a host cell]. In: Shatkin AA, editor. Khlamidiynye infektsii: sbornik nauchnykh trudov [Chlamydial infections: a collection of research papers]. Moscow; 1986. p. 5–14. (in Russian).
8. Dreesbach K. Review: Chlamydial Heat Shock proteins (cHSP). Berlin: Medac Diagnostic; 2001:1–19.
9. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. Microbiol Rev. 1994;58(4):686–99.
10. Karaulov AV, Afanas'eva SS, Aleshkina VA, Lapina BA, editors. Khlamidiynaya infektsiya. Novye aspekty patogeneza, immunologii, verifikatsii i lecheniya infektsii u cheloveka i primatov [Chlamydial infection. New aspects of pathophysiology, immunology, diagnostic confirmation and treatment of the infection in man and primates]. Moscow: Pervyy MGIMU im. I.M. Sechenova; 2012. 256 p. (in Russian).
11. Ankirskaya AS. Problemy khronicheskoy (persistiruyushchey) khlamidiynoy infektsii [The problems of chronic (persistent) chlamydial infection]. Akusherstvo i ginekologiya. 1999;(3):8–10 (in Russian).
12. Witkin SS. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. Infect Dis Obstet Gynecol. 1999;7(1–2):35–8. doi: 10.1155/S1064744999000083.
13. Mikhaylichenko VV, Boytsov AG, Sel'kov SA, Esipov AS, Porin AA, Belousova EV, Rishchuk SV. Diagnosticheskaya znachimost' vyyavleniya IgA k Chlamydia trachomatis v plazme spermy cheloveka [The diagnostic value of anti-Chlamydia trachomatis IgA in human semen plasma]. Terra Medica. 2003;(1):27–8 (in Russian).
14. Yoshida K, Kobayashi N, Negishi T. Chlamydia trachomatis infection in the semen of asymptomatic infertile men: detection of the antigen by in situ hybridization. Urol Int. 1994;53(4):217–21.
15. Ochsendorf FR, Ozdemir K, Rabenau H, Fenner T, Oremek R, Milbradt R, Doerr HW. Chlamydia trachomatis and male infertility: chlamydia-IgA antibodies in seminal plasma are C. trachomatis specific and associated with an inflammatory response. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;12(2):143–52. doi: 10.1111/j.1468-3083.1999.tb01005.x.

## On the assessment and treatment of patients with chronic prostatitis in persistent urogenital chlamydiosis

Molochkov V.A.<sup>1</sup> • Aleshkin V.A.<sup>2</sup> • Skirda T.A.<sup>2</sup> • Karaulov A.V.<sup>3</sup> • Molochkova Yu.V.<sup>1</sup> • Antonova E.V.<sup>4</sup>

**Background:** Urogenital chlamydial infection is the most prevalent among sexually transmitted disorders that is associated with high rates of complications (chronic prostatitis, salpingoophoritis, etc.) and adverse outcomes, such as sexual and reproductive dysfunction. In the last years, the frequency of persistent antibiotic-resistant chlamydial infections has been persistently increasing that is diagnosed by immunoenzyme assay of IgG antibodies to the heat shock protein of chlamydia with a molecular weight of 60 kDa (HSP60) and by detection of secretory IgA to *Chlamydia trachomatis* in the semen plasma. **Aim:** To assess the rates of persistent chlamydial infection in patients with chronic prostatitis by measurement of serum IgG anti-HSP60 antibodies to *C. trachomatis* and presence of anti-chlamydial IgG in the semen plasma. **Materials and methods:** In a prospective study we examined 18 patients with chronic prostatitis, aged from 21 to 58 years. The control group included 30 subjects without chlamydial urogenital disease. Clinical assessment included past history, instrumental investigations, ultrasound examination of prostate and semen vesicles. Serological tests were performed by immunoenzyme analysis in 4 test systems ("Medac", Germany) to two antigens: a genus-specific chlamydial lipopolysaccharide r-ELISA (anti-chlamydial IgM, IgG and

IgA antibodies) and to the main outer membrane protein (MOMP) of *C. trachomatis* (IgG and IgA). Anti-HSP60 antibodies were measured in the test system with HSP60-IgG-ELISA ("Medac"). The levels of secretory IgA in the seminal fluid were assessed with a test system Chlamydia trachomatis-IgA-pELISA. **Results:** In 13 (72.2%) of 18 patients the chronic prostatitis was of chlamydial etiology, and in 7 (38.9%) of 18 patients there was an underlying persistent chlamydial infections with concomitant high levels of serum IgG anti-HSP60 *C. trachomatis* and presence of anti-chlamydial IgA antibodies in the semen plasma. In the control group, IgG anti-chlamydial antibodies were not found. **Conclusion:** The results obtained confirm the diagnostic value of anti-*C. trachomatis* IgA antibodies in identification of the etiology of inflammation in the male genital tract. They also indicate a high rate of persistent chlamydial infection in patients with chronic prostatitis and the utility of serology tests for IgG anti-HSP60 *C. trachomatis* and anti-chlamydial IgA antibodies in the semen plasma.

**Key words:** urogenital chlamydiosis, persistent chlamydial infection, heat shock protein, immunoglobulins

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-114-120

**Molochkov Vladimir A.** – MD, PhD, Professor, Merited Scientist, Head of the Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>  
✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 01 63.  
E-mail: derma@monikiweb.ru

**Aleshkin Vladimir A.** – PhD, Doctor of Biol. Sci., Professor, Merited Scientist, Director<sup>2</sup>

**Skirda Tat'yana A.** – MD, PhD, Senior Research Fellow<sup>2</sup>

**Karaulov Aleksandr V.** – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Immunology and Allergology<sup>3</sup>

**Molochkova Yuliya V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Antonova Ekaterina V.** – MD, Dermatovenereologist<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 10 Admirala Makarova ul., Moscow, 125212, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>4</sup> Shchelkovo Clinic for Skin and Venereal Diseases; 10 Novaya fabrika ul., Shchelkovo, Moskovskaya oblast', 141100, Russian Federation



# Пример комплексного подхода к диагностике и лечению урогенитального реактивного артрита (болезни Рейтера)

Молочков А.В.<sup>1</sup> • Петрова М.С.<sup>1</sup>

**Молочков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям<sup>1</sup>

**Петрова Марина Сергеевна** – науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 408 10 51.

E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

Урогенитальный реактивный артрит (болезнь Рейтера) представляется актуальной междисциплинарной проблемой вследствие полисимптомности заболевания, неодновременности его проявлений, недостаточной клинической настороженности специалистов, а также необходимости приложения значительных усилий со стороны как врача, так и пациента при проведении многоплановой диагностики. На примере клинического наблюдения показана классическая клиническая картина урогенитального реактивного артрита, стандартное первоначальное разрозненное симптоматическое ведение пациента, приведшее лишь к временному стиханию одного из симптомов. Проиллюстрирован комплексный

подход к ведению, обследованию и лечению больного с учетом этиологического фактора, патогенетических особенностей заболевания и иммунологических критериев, с использованием иммуноморфологического исследования кожи, применением фотофереза и лимфотропной терапии.

**Ключевые слова:** урогенитальный реактивный артрит, болезнь Рейтера, серонегативный реактивный артрит экстраартикулярного генеза, хламидийный уретропростатит, иммуноморфологическое исследование кожи, лимфотропная терапия, фотоферез

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-121-127

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

**У**рогенитальный реактивный артрит, ранее известный как болезнь Рейтера, представляет собой аутоиммунное заболевание, затрагивающее различные органы и системы и характеризующееся классической триадой, реже тетрадой признаков – сочетанным поражением мочеполовых органов (в форме негонококкового (хламидийного) уретрита), суставов (по типу асимметричного серонегативного реактивного артрита), глаз (конъюнктивитом, задним увеитом), кожи и слизистых оболочек (псориазiformные высыпания,

кератодермия, ониходистрофия, ксеротический, цирцинарный баланит, уранит). При урогенитальном реактивном артрите происходят изменения в сердечно-сосудистой системе (нарушения проводимости, тахикардия), нервно-психической сфере (неврозы, половая дисфункция), развивается миодистрофия. Заболевание индуцируется инфекциями экстраартикулярной локализации мочеполового тракта. Среди всех форм реактивного артрита частота болезни Рейтера составляет 40% [1], а заболеваемость оценивается в 4,6–5 случаев на 100 тыс. населения [2]. Будучи одной из

наиболее распространенных форм артрита людей молодого возраста – заболевание дебютирует, как правило, в 21–27 лет [3] – оно может поражать и детей. Урогенитальный реактивный артрит – самая частая причина воспаления суставов у мужчин сексуально активного возраста, доля женщин оценивается в 5–25% [4].

Несмотря на то что поражение опорно-двигательного аппарата (прежде всего суставов) – наиболее яркое проявление урогенитального реактивного артрита – часто доминирует в клинической картине, определяя ее тяжесть и прогноз заболевания, клинические проявления развиваются не одновременно, заболевание может протекать волнообразно. Первоначальное инфицирование часто проходит незаметно для пациента, и он в дальнейшем обращается к разным специалистам в зависимости от беспокоящих жалоб. Именно поэтому назначаемая терапия носит симптоматический характер и не приводит к излечению.

Схожая с урогенитальным реактивным артритом клиническая картина наблюдается при постэнтерическом типе реактивного артрита (синдроме Рейтера), но в этом случае артрит развивается на фоне граммотрицательной инфекции (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии) кишечника.

Доказана зависимость урогенитального реактивного артрита от уровня триггерных инфекций в обществе и фоновой генетической предрасположенности (HLA-B27) в популяции [5]. Сегодня общий уровень инфицированных *Chlamydia trachomatis* в мире оценивается в 50 млн. Только в США ежегодно регистрируется до 3 млн новых случаев хламидийной инфекции, у 3–4% больных развивается урогенитальный реактивный артрит. Поскольку хламидийную инфекцию выявить сложно, считается, что ее фактическая распространенность на порядок превышает официальные данные [6]. При урогенитальном реактивном артрите частота антигена HLA-B27 составляет 80–90% (для сравнения: в популяции – около 10%) [7]. Наличие HLA-B27 в 50 раз повышает риск развития урогенитального реактивного артрита и служит маркером более тяжелого течения болезни [8]. В этом случае заболевание может приобретать хроническое течение или рецидивировать [9], даже несмотря на элиминацию инфекционного агента.

Патогенез урогенитального реактивного артрита связан с иммунным ответом на патогены урогенитального тракта, преимущественно *S. trachomatis*, включая персистирующие формы возбудителя [6]. Патологический процесс развивается спустя дни или недели после инфекции

урогенитального тракта и обусловлен ненормальной пролиферацией CD4<sup>+</sup> клеток, ведущей к нарушению эрадикации триггерных агентов и хронизации воспаления за счет нарушения баланса цитокинов Th1 (интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) и Th2 (интерлейкинов 2 и 10) типов [10]. В формировании аутоиммунных реакций при урогенитальном реактивном артрите особая роль отводится перекрестному реагированию HLA-B27 с белками теплового шока (БТШ-60) хламидий [11, 12].

В течении урогенитального реактивного артрита выделяют две стадии. Стадия I – инфекционно-токсическая, когда образуется первичный очаг манифестной или латентной инфекции в мочеполовых органах, который по ряду причин становится исходным пунктом диссеминации возбудителей и поражения отдельных органов, в первую очередь суставов, а также источником токсемии. В этот ранний период болезни при ликвидации воспаления в мочеполовых органах обычно бывает успешной этиотропная терапия. Если лечение не дает эффекта, позднее развиваются иммунопатологические реакции; именно они выходят на первый план вместо инфекционного воспаления. Во II стадии – аутоиммунной – устранение инфекционного агента уже существенно не влияет на течение болезни, при которой формируются персистирующие или рецидивизирующие очаги иммунного воспаления в суставах или других органах.

Урогенитальный реактивный артрит – междисциплинарная проблема, актуальная для ревматологов, дерматовенерологов, терапевтов и офтальмологов. Однако ведущая роль в выявлении заболевания, организации обследования и лечения с привлечением смежных специалистов должна быть изначально определена дерматовенерологу. Добиться положительных результатов и предотвратить инвалидизацию трудоспособного пациента возможно, только опираясь на четкое представление о многогранности проблемы, осуществляя тщательный целенаправленный сбор анамнеза, проводя комплексное обследование и устанавливая диагноз с учетом суммирования выявленных основных и дополнительных критериев, проводя комплексную терапию, направленную на санацию очага хронической инфекции (хламидийного уретропростатита), устранение аутоиммунных нарушений, воспаления органов и систем, обязательное лечение половых партнеров для профилактики рецидивов.

Возможность субклинического течения ассоциированной хламидийной инфекции, отсутствие



унифицированных национальных диагностических критериев урогенитального реактивного артрита затрудняют проведение эпидемиологических исследований и выявление заболевания. Вопросы диагностики и ведения пациента с урогенитальным реактивным артритом можно решить путем организации единого медицинского центра. В таком учреждении пациент мог бы быть в кратчайшие сроки осмотрен несколькими специалистами с обязательным проведением топической диагностики (в том числе сухой уретроскопии, ректального пальцевого и ультразвукового исследования предстательной железы у мужчин, теста умышленной провокации, обследования органов малого таза у женщин), а также комплексной лабораторно-инструментальной диагностики, нацеленной, в частности, на выявление:

- возбудителей урогенитальной инфекции (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени);
- персистирующей хламидийной инфекции (иммуноферментный анализ антител к основному белку наружной мембраны (IgG и IgA-антитела) *C. trachomatis*, к БТШ-60 *C. trachomatis*);
- секреторных IgA в семенной плазме;
- наличия грамтрицательной кишечной инфекции для дифференциальной диагностики с вариантом постэнтерического реактивного артрита;
- генетической предрасположенности к развитию полиартрита (HLA-B27 системы гистосовместимости);
- изменений в иммунограмме (баланса цитокинов Th1 и Th2 типов);
- диффузных отложений депозитов IgG в видимом здоровом участке кожи с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции.

Кроме того, в комплекс диагностических мероприятий необходимо включить рентгенографические исследования пораженных суставов и таза (для определения асимметричного сакроилеита), электрокардиографическое исследование, осмотр глазного дна. Полученные диагностические показатели суммируются, и при достаточном их количестве подтверждается развернутый диагноз урогенитального реактивного артрита (болезни Рейтера) [9].

#### Клиническое наблюдение

Пациент К., 23 года, студент, подрабатывает барменом. Обратился с жалобами на наличие высыпаний на коже туловища, конечностей, половом члене, постоянные боли, утреннюю скованность в суставах, в том числе

пальцев стоп, ограничение подвижности за счет отека в I и II пальцах левой стопы, изменение ногтей, поху-дание.

Считает себя больным в течение 3 лет, когда появились боли в суставах пальцев левой стопы, затем постепенно в течение 3–4 месяцев в левом коленном, левом тазобедренном, правом плечевом суставах, в позвоночнике. За полгода до этого после случайных половых контактов без презерватива отмечал кратковременный эпизод острого уретрита. Обращался в поликлинику по месту жительства, методом полимеразной цепной реакции в соскобе из уретры была выявлена *C. trachomatis*. Лечился у ревматолога с диагнозом синдрома Рейтера сульфасалазином в течение 6 месяцев, нестероидными противовоспалительными препаратами, 10-дневными курсами антибиотиков группы тетрациклинов, внутрисуставным введением глюкокортикоида (3 инъекции), метотрексатом по 10 мг в неделю с незначительным эффектом. В дальнейшем заболевание прогрессировало, спустя 1,5 года от его начала стали появляться высыпания на коже. С диагнозами «пустулезный генерализованный псориаз», «псориатический артрит», «фурункулез» пациент лечился в стационаре по месту жительства и в ревматологическом отделении НИИ ревматологии РАМН, получал метотрексат по 20–30 мг внутримышечно (было проведено 7 туров), внутрисуставные инъекции бетаметазона. Пустулезные высыпания на этом фоне регрессировали. Однако боли в суставах оставались, возникали новые «псориатические» высыпания, в том числе на коже и слизистой головки полового члена, а также мелкие эрозии на языке. Появились ограничения подвижности за счет отека в I и II пальцах левой стопы, изменение ногтей. Из-за суставных болей и общей слабости пациент перестал заниматься спортом. В течение последнего года постоянно принимает нестероидные противовоспалительные препараты. За 1,5 года похудел на 10 кг, появились повышенная светочувствительность глаз (слезотечение) и неприятные ощущения в области сердца. В связи с торпидностью течения заболевания был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Температура тела 36 °С. Лимфатические узлы (0,5 см в диаметре) и паховые узлы (0,5–0,7 см в диаметре) увеличены, при пальпации подвижные, безболезненные, среднеэластической консистенции. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные, имеется умеренная тахикардия – частота сердечных сокращений 102 удара в минуту.

Поражение кожи хронического воспалительного характера. Высыпания распространенные, поражена

## Характеристика клеточного и гуморального звеньев иммунитета

Показатель	Норма	Пациент
Субпопуляция лимфоцитов крови, %		
CD3 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты)	60–75	81,1
CD4 <sup>+</sup> (Т-хелперы/индукторы)	35–46	51,5
CD8 <sup>+</sup> (Т-супрессоры/цитотоксические)	25–30	41,8
CD20 <sup>+</sup> (В-лимфоциты)	5–15	5,9
HLA-DR <sup>+</sup> (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты)	7–15	7,7
CD38 <sup>+</sup> (активированные лимфоциты)	24–40	59,7
CD25 <sup>+</sup> (α-цепь рецептора интерлейкина-2)	0–5	10,0
CD16 <sup>+</sup> (NK-клетки)	10–20	17,4
CD11b <sup>+</sup> (C3bi рецептор C3 компонента комплемента)	15–35	20,6
CD50 <sup>+</sup> (молекула адгезии)	85–100	97,1
CD45RA <sup>+</sup> (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, NK-клетки)	45–65	68,9
CD5 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты)	60–80	80,7
CD7 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты, NK-клетки)	60–80	89,6
CD71 <sup>+</sup> (рецептор трансферрина)	0–5	0,7
CD95 <sup>+</sup> (FAS/APO-1 антиген, опосредующий апоптоз)	23–60	79,9
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (иммунорегуляторный индекс)	1,2–2,4	1,23
Иммуноглобулин, МЕ/мл		
IgG	140–150	300
IgA	110–120	500
IgM	150–160	140

кожа конечностей, туловища, волосистой части головы. Высыпания монотипны, представлены бляшками от 2 до 2,5 см в диаметре, неправильной округлой формы, с четкими границами, красного цвета (рис. 1), сливающимися на разгибательных поверхностях голени и предплечий, а также в паховой области в очаги неправильных очертаний (рис. 2, 3, 4). Ногтевые пластинки пальцев стоп с утолщенными участками, деформированы, тусклые. Ногтевые пластинки кистей – с измененными участками по типу масляного пятна. На волосистой части головы участки среднеластинчатого шелушения, на границе с волосистой частью головы наблюдаются красные папулы с шелушением на поверхности. На коже ствола полового члена – аналогичные единичные папулы 0,3–0,5 см в диаметре. На слизистой оболочке головки полового члена – вторичная гиперпигментация на месте бывших кератотических высыпаний. Губки уретры незначительно гиперемированы.

Предстательная железа при ректальном пальцевом исследовании – умеренно болезненна при пальпации, асимметрична за счет увеличенной правой доли, срединная борозда сглажена.

Тест умышленной провокации – положительный (повышение температуры тела до 37,2 °С на фоне постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов).

По данным уретроскопии: хронический тотальный уретрит, литтреиты, катаральный колликулит.

В костно-мышечной системе отмечается ограничение активной и пассивной подвижности (за счет отека) в I и II пальцах левой стопы. «Колбасовидный» II палец левой стопы (рис. 5). Дистрофия мышц голени, больше слева (см. рис. 3).

Серологический анализ крови на сифилис, вирус иммунодефицита человека и вирусы гепатитов В и С – отрицательный. В общеклиническом анализе крови лейкоциты и скорость оседания эритроцитов – на



**Рис. 1.** Псориазиформные высыпания на коже туловища: красные «рупиоидные» бляшки округлых очертаний, с четкими границами, на поверхности бляшек – плотные чешуе-корки



**Рис. 2.** Приуроченность псориазиформных эритематозно-сквамозных высыпаний к очагу хронической инфекции: поражена кожа мошонки, полового члена, паховой области, лобка, промежности. Начальные проявления ониходистрофии – продольная исчерченность ногтевых пластинок пальцев кистей



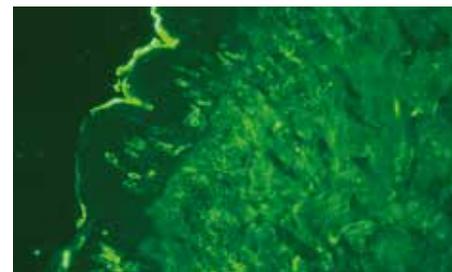
**Рис. 3.** «Бленорейная» кератодермия голени: конусовидные роговые папулы, инфильтрированные бляшки, покрытые корками. Асимметричная, более выраженная слева миодистрофия голени



**Рис. 4.** «Бленорейная» кератодермия предплечий



**Рис. 5.** Поражение межфаланговых суставов стоп. Дактилит II пальца левой стопы с радиальным вовлечением двух суставов. Кожа над дистальными межфаланговыми суставами имеет синюшно-красный оттенок из-за воспалительной инфильтрации периартикулярных тканей. Поражение околоногтевых валиков и ногтей пальцев стоп. Ногтевые пластинки желтовато-серого цвета, подногтевой гиперкератоз, участки онихолизиса, ониходистрофии, отторжения ногтевой пластинки



**Рис. 6.** Реакция прямой иммунофлюоресценции; биоптат видимо здоровой кожи. Исследование до начала лечения. Диффузная фиксация IgG в сетчатом и сосочковом слоях дермы (степень 3+)

верхней границе нормы ( $11 \times 10^9/\text{л}$  и  $10 \text{ мм/ч}$  соответственно). В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи показатели в пределах нормы.

Ревматоидный фактор – отрицательный. С-реактивный белок – отрицательный. Антистрептолизин-О – 200 АЕ.

Электрокардиография: ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 92 в минуту, метаболические нарушения миокарда.

При микроскопии секрета предстательной железы выявлен умеренный лейкоцитоз.

При HLA-фенотипировании обнаружен антиген HLA-B27, ассоциированный со спондилоартропатиями.

Имуногистохимический анализ видимо здорового участка кожи (реакция прямой иммунофлюоресценции) определил фиксацию IgG диффузно в сетчатом и сосочковом слоях дермы (степень отложения 2+) (рис. 6).

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени в соскобе из уретры урогенитальных инфекций не выявила.

Методом иммуноферментного анализа обнаружен диагностически значимый титр антител IgG к БТШ-60 *C. trachomatis* – 1:100.

В соскобах с конъюнктивы глаз и задней стенки глотки хламидийная инфекция методом полимеразной цепной реакции не выявлена.

Рентгенография таза показала наличие асимметричного сакроилеита (незначительный – 1-я степень – справа и выраженный – 2–3-я степень – слева) и признаки симфизита (рис. 7).

Осмотрен офтальмологом: признаков поражения, характерных для болезни Рейтера, нет.

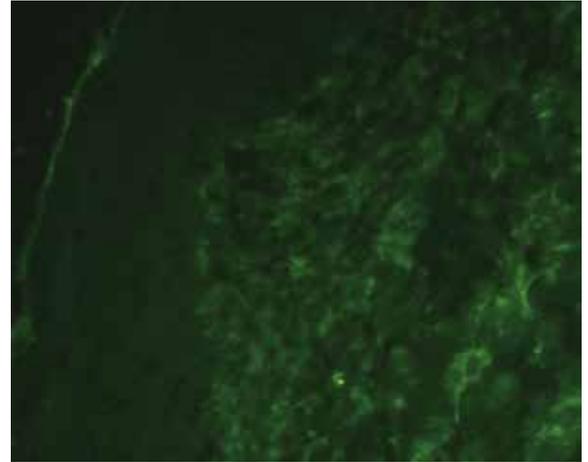
Проведена оценка иммунного статуса (таблица). Выявлено увеличение общего количества Т-лимфоцитов за счет как аномальной пролиферации CD4 лимфоцитов, играющих координирующую роль на начальных этапах заболевания, так и увеличения экспрессии CD25, свидетельствующего о повышенной продукции ими противовоспалительных цитокинов. При этом иммунорегуляторный индекс находился на нижней границе нормы. Значительно повышен титр IgG, что указывает на хроническое активное воспаление.

Установлен клинический диагноз: урогенитальный реактивный артрит (болезнь Рейтера), II стадия: реактивный артрит (активность 2-й степени, функциональная недостаточность 1-й степени), асимметричный сакроилеит, хронический хламидийный уретропростатит, псориазиформные высыпания, ксеротический баланит, миодистрофия голеней.

Проведено комплексное лечение, включившее 4 сеанса экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотоферез), а также инъекцию пролонгированного глюкокортикоида (1 мл внутримышечно однократно), противохламидийные антибиотики (пefлоксацин 5 мл лимфотропно в голень на лидазе, 15 инъекций), сосудистые препараты для улучшения микроциркуляции, системную энзимотерапию, физиотерапию (КВЧ-терапия), адекватное местное лечение (массаж предстательной железы, инстилляции уретры соком каланхоэ с прокаином, туширование семенного бугорка 10% нитратом серебра), в качестве симптоматической терапии – нестероидные противовоспалительные препараты. Местно использовались кортикостероидные мази в сочетании с 2% салициловой мазью.



**Рис. 7.** Рентгенограмма таза. Асимметричный сакроилеит (незначительный справа и выраженный слева, соответствующие стадии 1-й степени – справа, 2–3-й степени – слева) и признаки симфизита



**Рис. 8.** Реакция прямой иммунофлуоресценции; биоптат видимо здоровой кожи. Исследование после курса терапии. Незначительная диффузная фиксация IgG в сетчатом и сосочковом слоях дермы (±)

На фоне терапии наступило не только клиническое и микробиологическое излечение хронического хламидийного уретропростатита, но и уменьшение отечности пораженных суставов, значительное уменьшение в них болей и утренней скованности.

Лечение сопровождалось нормализацией супрессорной функции Т-лимфоцитов с уменьшением пролиферации CD4<sup>+</sup> клеток и дифференцировки наивных Т-супрессоров со стимуляцией продукции цитокинов, характерных для Th-1 типа иммунного ответа.

В повторной реакции прямой иммунофлуоресценции видимо здоровой кожи интенсивность отложений IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы была минимальной (±) (рис. 8).

В представленном случае отражена обычная для таких пациентов история заболевания: половое инфицирование, стертый и малозаметный для заболевшего эпизод острого уретрита, последовательное нарастание

симптоматики, безуспешное разрозненное лечение с разнообразными диагнозами (включая псориаз) без санации очага хронической инфекции, отсутствие преемственности и единой координации в действиях специалистов. Проиллюстрирована опасность урогенитального реактивного артрита (обусловленная в первую очередь поражением опорно-двигательного аппарата [9]), быстро выводящая молодых, физически тренированных, работоспособных мужчин из активной социально-трудовой деятельности. Наглядно описаны клинические проявления заболевания, показан объем необходимых диагностических исследований. В комплексном лечении использованы запатентованный метод лимфотропного введения антибиотика\* и современный метод адаптивной иммунокоррекции – экстракорпоральная фотохимиотерапия (фотоферез) [13]. ©

\*Чилингиров Р.Х.,  
Молочков В.А.,  
Петрова М.С.,  
Гостева И.В.  
Способ лечения  
болезни Рейтера.  
Патент Российской  
Федерации № 2175550  
от 10.11.2001.

## Литература

- Rihs M, Klos A, Köhler L, Kuipers JG. Infection and musculoskeletal conditions: Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6):1119–37. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.008.
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, ред. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 720 с.
- Хандсфилд Х. Заболевания, передающиеся половым путем. Цветной атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Бином; 2006. 296 с.
- Butler MJ, Russell AS, Percy JS, Lentle BC. A follow-up study of 48 patients with Reiter's syndrome. *Am J Med.* 1979;67(5):808–10.
- Savolainen E, Kaipainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2460–8.
- Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, Solakov P, Altwegg M, Mowinkel P, Plan PA, Vischer T; EULAR. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1113–9. doi: 10.1136/ard.2003.010710.
- Kobayashi S, Ando S. Reactive arthritis or Reiter's syndrome and B51-associated seronegative spondyloarthritis. *Intern Med.* 2000;39(2):89. doi: http://doi.org/10.2169/internalmedicine.39.89.
- Hamdulay SS, Glynn SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad Med J.* 2006;82(969):446–53. doi: 10.1136/pgmj.2005.044057.
- Ковалев ЮН, Молочков ВА, Петрова МС. Болезнь Рейтера. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 224 с.
- Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR. TNF involvement and anti-TNF therapy of reactive and unclassified arthri-



tis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28): S130–4.

11. Kellner H, Wen J, Wang J, Raybourne RB, Williams KM, Yu DT. Serum antibodies from patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome are reactive with HLA-B27

cells transfected with the *Mycobacterium tuberculosis hsp60* gene. *Infect Immun*. 1994;62(2):484–91.

12. Караулов АВ, Афанасьева СС, Алешкина ВА, Лапина БА, ред. Хламидийная инфекция. Новые аспекты патогенеза, иммунологии,

верификации и лечения инфекции у человека и приматов. М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2012. 256 с.

13. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 152 с.

## References

1. Rihl M, Klos A, Köhler L, Kuipers JG. Infection and musculoskeletal conditions: Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(6):1119–37. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.008.
2. Nasonov EL, Nasonova VA, red. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Rheumatology. National Guide]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 720 p. (in Russian).
3. Handsfield H. *Color Atlas & Synopsis of Sexually Transmitted Diseases*. McGraw Hill Professional; 2001. 216 p.
4. Butler MJ, Russell AS, Percy JS, Lentle BC. A follow-up study of 48 patients with Reiter's syndrome. *Am J Med*. 1979;67(5):808–10.
5. Savolainen E, Kaipainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2460–8.

6. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, Solakov P, Altwegg M, Mowinckel P, Plan PA, Vischer T; EULAR. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1113–9. doi: 10.1136/ard.2003.010710.
7. Kobayashi S, Ando S. Reactive arthritis or Reiter's syndrome and B51-associated seronegative spondyloarthropathy. *Intern Med*. 2000;39(2):89. doi: http://doi.org/10.2169/internalmedicine.39.89.
8. Hamdulay SS, Glynne SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad Med J*. 2006;82(969):446–53. doi: 10.1136/pgmj.2005.044057.
9. Kovalev YuN, Molochkov VA, Petrova MS. *Bolezni' Reytera [Reiter's disease]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 224 p. (in Russian).
10. Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR. TNF involvement and anti-TNF therapy of reactive and unclassified arthri-

tis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28): S130–4.

11. Kellner H, Wen J, Wang J, Raybourne RB, Williams KM, Yu DT. Serum antibodies from patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome are reactive with HLA-B27 cells transfected with the *Mycobacterium tuberculosis hsp60* gene. *Infect Immun*. 1994;62(2):484–91.
12. Karaulov AV, Afanas'eva SS, Aleshkina VA, Lapina BA, editors. *Khlamidiynaya infektsiya. Novye aspekty patogeneza, immunologii, verifikatsii i lecheniya infektsii u cheloveka i primatov [Chlamydial infection. New aspects of pathophysiology, immunology, confirmation and treatment of the infection in the human and primates]*. Moscow: Pervyy MGU im. I.M. Sechenova; 2012. 256 p. (in Russian).
13. Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV. *Fotoferez v dermatovenerologii [Photopheresis in dermatovenerology]*. Moscow: BINOM; 2014. 152 p. (in Russian).

# An example of a multifaceted approach to diagnostics and treatment of urogenital reactive arthritis (Reiter's disease)

Molochkov A.V.<sup>1</sup> • Petrova M.S.<sup>1</sup>

Urogenital reactive arthritis (Reiter's disease) is a vital interdisciplinary problem due to multiple symptoms of the disease, their appearance at different times, inadequate clinical alertness of specialist, as well as to the necessity of significant efforts both from the part of the doctor and the patient during the process of multifaceted diagnostics. Based on a clinical case, we demonstrate a classical clinical manifestation of urogenital reactive arthritis that was initially administered incongruent symptomatic treatment resulting only to temporary attenuation of one of the symptoms. We illustrate a comprehensive

approach to management, assessment and treatment of the patient based on the causal factor, pathophysiologic characteristics of the disease and immunologic criteria, with the use of immunomorphological skin investigation, photopheresis and lymphotropic therapy.

**Key words:** urogenital reactive arthritis, Reiter's disease, seronegative reactive arthritis of extra-articular origin, chlamydial urethroprostatitis, immunomorphological skin investigation, lymphotropic therapy, photopheresis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-121-127

**Molochkov Anton V.** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications<sup>1</sup>

**Petrova Marina S.** – MD, Research Fellow, Dermato-venereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 408 10 51.  
 E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

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



**Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского  
240 лет на благо и здоровье людей**

Больница, организованная в 1775 году по Указу Императрицы Екатерины II, на рубеже XIX и XX веков стала самой крупной в Москве. Здесь работали многие великие врачи, чьи имена навечно остались в истории отечественной медицины: Ф.П. Гааз, Н.А. Семашко, Г.Н. Габричевский, В.Н. Розанов, П.А. Герцен, Д.Д. Плетнев, А.В. Вишневский, В.И. Францев, Н.Н. Блохин.

МОНИКИ – уникальный многопрофильный клинический институт, образовательное учреждение, организационно-методический центр системы здравоохранения одного из крупнейших регионов России.

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем принять участие в работе научно-практической конференции, приуроченной к 240-летию МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, которая пройдет 20 и 21 апреля 2016 года по адресу: г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 9 и корпус 15

В рамках конференции состоятся пленарные и секционные заседания, на которых будут обсуждаться современные достижения медицинской науки



Заявки на участие в работе конференции необходимо направлять по адресу: [po@monikiweb.ru](mailto:po@monikiweb.ru)  
Справки по спонсорскому участию, а также участию в работе выставочной экспозиции: [expo@edicom.ru](mailto:expo@edicom.ru)



IFDC 2016

# IX

## Организаторы

Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)

Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)

Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUSTI)

## при участии:

Национальной академии микологии

Профессионального общества трихологов

Российской парфюмерно-косметической ассоциации

# Международный форум дерматовенерологов и косметологов

«Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века – приоритет эффективности и персонализированной медицины»

## International Forum of Dermatovenerologists and Cosmetologists

“Prospects of dermatovenerology and cosmetology of XXI century – Priority of effectiveness and personalized medicine”

[www.2016.ifdc.pro](http://www.2016.ifdc.pro)

Москва, «Крокус Экспо»

16-18 марта 2016 года

### В рамках Форума пройдут:

- Весенняя сессия XXII-го Междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, косметологии, гинекологии, андрологии»
- Весенняя сессия Национальной академии микологии
- V Всероссийский конгресс по дерматоскопии и оптической диагностике кожи
- VII Московская конференция Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ»
- VIII Российский герпес-форум

### В программе Форума:

- Фундаментальные исследования в дерматологии
- Эпидемиологические исследования и разработка системы надзора и новых методов лабораторной диагностики и профилактики в дерматовенерологии
- Организация специализированной медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»: проблемы и пути решения
- Организационно-правовые вопросы
- Актуальные вопросы сифилидологии
- Болезни волос и кожи головы
- Психодерматология
- Лазеротерапия в дерматологии и косметологии
- Дерматоонкология
- Лимфомы и лимфопролиферативные заболевания
- Детская дерматология
- Клиническая лабораторная диагностика: прикладные аспекты в дерматовенерологии
- Комбинированные методы коррекции возрастных изменений кожи: возможные сочетания, авторские техники, показания, противопоказания, методика проведения
- Нежелательные явления, побочные эффекты и осложнения в косметологии, их профилактика и методы коррекции
- Инъекционные методы в косметологии
- Инновационные методы реабилитации человека в практике эстетической медицины
- Косметические средства интенсивного действия
- Кожные проявления соматической патологии
- Ревматология
- ВИЧ-ассоциированные заболевания в дерматовенерологии
- Подологические методы лечения инфекционных и неинфекционных болезней ногтей и кожи стоп

телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57

электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)

[www.2016.ifdc.pro](http://www.2016.ifdc.pro)

