

46. Schwartz R.S., Lewis B., Daneshk W. Hemorrhagic cutaneous anaphylaxis due to autosensitization to deoxyribonucleic acid. N. Engl. J. Med. 1962; 267: 1105—11.
47. Orfanos C.E., Garbe K. Therapie der Hautkrankheiten. Berlin: Springer; 1995: S1251—S1252.
48. Barba A., Sapuppo A., Arosio C., Schiavon R. Gardner—Diamond syndrome. Dermatologica 1983; 167(6): 314—6.
49. Berman D.A., Roenigk H.H., Green D. Autoerythrocyte sensitization syndrome (psychogenic purpura). J. Am. Acad. Dermatol. 1992; 27 (5, Pt 2): 829—32.
50. Campbell A.N., Freedman M., McClure P.D. Autoerythrocyte sensitization. J. Pediatr. 1983; 103(1): 157—60.
51. Settle E.C. Autoerythrocyte sensitization successfully treated with antidepressants. JAMA 1983; 250(13): 1749.
52. Gomi H, Miura T. Autoerythrocyte sensitization syndrome with thrombocytosis. Dermatology 1994; 188(2): 160—162.
53. Archer Dubon C., Orozco Topete R., Reyes Gutierrez E. Two cases of psychogenic purpura. Rev. Invest. Clin. 1998; 50(2): 145—8.
55. Morel B.D. Traite des maladies mentales. Livre IV. Pathologie speciale et therapeutique generale. Paris; 1860: 668—772.
56. Kretschmer E. Medizinische Psychologie. Stuttgart; 1922.
57. Романов Д. В., Львов А. Н. Функциональный зуд и психические расстройства в дерматологической практике. В кн.: Тезисы научно-практической конференции «Психиатрия консультирования и взаимодействия — 2009». СПб.; 2009.
58. Harth W., Gieler U., Kusnir D., Tausk F.A. Clinical management in psychodermatology. Berlin: Springer; 2008.

Поступила 14.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.5-085.881.015.2:615.263-036.8

К эффективности фотофереза при анетодермии

В.А. Молочков, О.В. Карзанов, А.А. Прокофьев, Ю.В. Молочкова

Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (руководитель — проф. В.А. Молочков) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Статья посвящена лечению анетодермии методом экстракорпоральной фотохимиотерапии — фотоферезом (ФФ). Мы наблюдали выраженный клинический эффект ФФ (4 сеанса, проводимые через день) в лечении анетодермии Швенцингера—Буцци (развившейся на фоне верруциформной эпидермодисплазии Левандовского—Лютца) и анетодермии Ядассона. Также в результате лечения ФФ наблюдается тенденция к нормализации ряда иммунологических показателей. Настоящее сообщение о выраженной клинической эффективности и патогенетической направленности ФФ при анетодермии является первым в мировой литературе.

Ключевые слова: анетодермия, фотоферез, иммунный статус

ON PHOTOPHERESIS EFFICIENCY IN ANETODERMIA

V.A. Molochkov, O.V. Karzanov, A.A. Prokofyev, Yu.V. Molochkova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Extracorporeal photochemotherapy — photopheresis — was used for the treatment of anetodermia. A pronounced clinical effect (4 sessions every other day) was attained in the treatment of Schwenninger-Buzzi's anetodermia (developing in the presence of Lewandowsky-Lutz verruciform epidermodyplasia) and Jadassohn's anetodermia. Photopheresis induced a trend to normalization of some immunological parameters. This is the first in world literature report about pronounced clinical efficiency and pathogenetic nature of photopheresis in anetodermia.

Key words: anetodermia, photopheresis, immune status

Анетодермия (*син.*: атрофия кожи пятнистая, localized elastoiysis, macular atrophy) — заболевание кожи, сопровождающееся утратой эластических волокон кожи.

Различают первичную, достаточно редкую, и вторичную, более частую, формы заболевания, которое возникает в любом возрасте, но чаще у женщин молодого возраста. Описаны семейные случаи болезни [1].

Причины первичной анетодермии неясны. Возможные механизмы развития связывают с нарушением синтеза эластина и фибриллина, высвобождением

и активацией эластаз и других ферментов матрикса воспалительных клеток, фагоцитозом эластических волокон [2].

Первичная анетодермии сопровождается большим (более 10) количеством очагов и протромботическими отклонениями [3].

Вторичной анетодермии предшествует воспалительный процесс (красная волчанка, грибвидный микоз, опоясывающий лишай), но причины такой трансформации неясны; хотя описаны случаи сочетания данного процесса с ВИЧ-инфекцией и антифосфолипидным синдромом [2].

Сведения об авторах:

Молочков Владимир Алексеевич — заслуженный деятель науки, доктор мед. наук, профессор; Карзанов Олег Валерьевич — кандидат мед. наук, старший научный сотрудник; Прокофьев Александр Александрович — младший научный сотрудник (alex-prok3@mail.ru); Молочкова Юлия Владимировна — клинический ординатор.



Рис. 1. Больная В. Анетодермия эритематозная Ядассона до лечения.

Клинически различают 3 типа заболевания, имеющие эпонимические названия.

Анетодермия эритематозная Ядассона характеризуется поражением кожи туловища, конечностей и лица в виде бледно-розовых высыпаний, превращающихся в голубовато-белесоватые атрофические пятна диаметром 0,2—2 см со сморщенной, истонченной кожей, западающей при легком надавливании, некоторые очаги обнаруживаются только при пальпации.

Анетодермия уртикарная Пелиццари развивается на фоне уртикарных элементов, существующих на протяжении нескольких недель. В редких случаях возможно возникновение пузырей (*форма Александера*).

Два вышеуказанных типа объединяются некоторыми авторами в тип Ядассона—Пелиццари.

При *анетодермии опухолевидной Швенингера—Буцци* предшествующие воспалительные явления отсутствуют или протекают субклинически; горошение

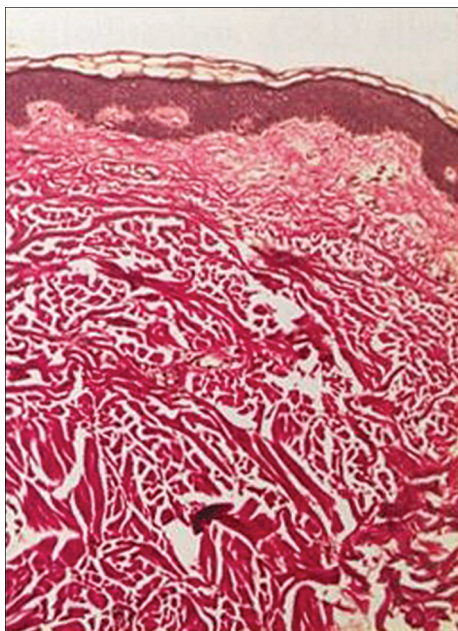


Рис. 2. Гистологическая картина анетодермии эритематозной Ядассона. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.



Рис. 3. Та же больная после лечения.

чаще локализуется на туловище, а атрофические участки грыжеподобно выпячиваются, напоминая опухоли.

Течение болезни упорное, без тенденции к регрессу.

Диагноз анетодермии основан на клинической картине и подтверждается гистологически (на основании локального снижения или полного отсутствия эластических волокон). Дифференциальный диагноз проводят со склероатрофическим лихеном, бляшечной склеродермией, атрофической формой красного плоского лишая, атрофодермией Пазини—Пьепмнм, дискоидной красной волчанкой.

Лечение сульфонами, гепарином, лидазой, ангиопротекторами, эпсилонаминокапроновой кислотой малоэффективно [2]. Описан клинический эффект колхицина при анетодермии эритематозной Ядассона [4].

Мы наблюдали выраженный клинический эффект фотофереза (ФФ) (4 сеанса, проводимые через день) в лечении больного анетодермией Швенингера—Буцци (развившейся на фоне верруциформной эпидермодисплазии Левандовского—Лютца) и 1 больной анетодермией эритематозной Ядассона [5], клиническое наблюдение которого приводим.

Б о л ь н а я В., 36 лет, больна около 2,5 года, когда впервые заметила появление пятен розового цвета в области спины. Год назад обратилась в Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт (ЦНИКВИ), где был установлен диагноз анетодермии Ядассона, но лечение актовегином, делагилом, пенициллином, аевитом, кортикостероидными мазями дало незначительный и кратковременный эффект (приостановление прогрессирования процесса на 6 нед). В феврале 2009 г. была госпитализирована в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

При осмотре кожный процесс распространенный, симметричный, поражает кожу спины, живота, плечевого пояса. Представлен белесоватыми атрофическими пятнами округлой формы диаметром 0,3—0,5 см с розовым венчиком по периферии, несколько выступающими над уровнем здоровых тканей. Некоторые элементы, сливаясь, образуют более крупные очаги величиной до 2 см (рис. 1).

Клинический диагноз анетодермии Ядассона был подтвержден гистологически: участки дермы с дегенерацией и исчезновением эластических волокон (рис. 2).

Получала лечение: пенициллин, лидазу, аевит, кортикостероидные мази и фотоферез (ФФ). На фоне лечения произошла стабилизация процесса, исчезли венчики гиперемии, элементы стали плоские, уменьшились в диаметре до 0,1—0,3 см. Прогрессирования процесса не наблюдалось в течение 2 мес. В последующем больная трижды госпи-

тализировалась для проведения повторных курсов вышеуказанного лечения. В результате высыпания разрешились полностью и на их месте остались незначительные явления пойкилодермии (рис. 3).

Общее количество Т-лимфоцитов (CD3⁺) периферической крови повысилось с 62,5 до 73,6% за счет повышения хелперной субпопуляции (с 37,5 до 41,2%) и снижения количества цитолитических лимфоцитов (с 37,8 до 25,3%) нормализовался иммунорегуляторный индекс (с 0,8 до 1,6).

Обсуждение. ФФ — метод адоптивной (*от англ. adoptive* — восприятие) клеточной иммунотерапии основан на биологическом действии 8-метоксипсоралена (8-МОП) и УФ-излучения спектра А (УФА) на мононуклеарные клетки, отобранные с помощью цитафереза и реинфузированные пациенту. Его применению более чем в 150 медицинских центрах мира предшествовало открытия в начале 1980-х годов эффекта фотохимиотерапии (ПУВА-терапии) — метода, заключающегося в приеме внутрь 8-МОП и последующем облучении кожного покрова УФА в диапазоне 320—400 нм. В 1987 г. метод ФФ как принципиально новый шаг на пути к элиминации патологических Т-лимфоцитов был применен Р.Л. Эдельсоном [6] при Т-клеточной лимфоме кожи (Т-КЛК). Но ввиду сложности объяснения его эффективности простой деструкцией злокачественных клеток (воздействию УФ-излучения в течение цикла ФФ подвергается лишь небольшая доля патогенных Т-лимфоцитов) [7], возникло предположение о его иммуноопосредованном противоопухолевом действии за счет способности подвергавшихся воздействию фотосенсибилизатора лейкоцитов секретировать цитокины, прежде всего ИЛ-1 и ИЛ-6 [8].

На сегодня ФФ не только одобрен Федеральным управлением по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания (FDA) (США) как наиболее успешный и эффективный способ иммунотерапии Т-КЛК [9], но и в связи с констатацией выраженного клинического эффекта ФФ при острой («лихеноидной») [10] и хронической (склеродермоподобной) [11] реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), в том числе резистентной к системной глюкокортикоидной терапии [11], с успехом используется при острых и хронических реакциях на орган-ный трансплантат, после органной трансплантации и пересадки костного мозга [12].

В основе патогенеза целого ряда дерматозов лежат различные иммунные нарушения. При псориазе и красном плоском лишае они генетически детерминированы, при ограниченной склеродермии — носят аутоиммунный характер, а истинная пузырчатка является иммунокомплексным заболеванием. Поэтому воздействие на иммунопатогенез таких дерматозов вносит существенный вклад в их лечение. До недавнего времени попытки иммунокоррекции в комплексном лечении таких дерматозов сводились, главным образом, к иммуносупрессивным методам (кортикостероидные гормоны, цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, моноклональные антитела к провоспалительным цитокинам), несмотря на наличие у таких больных

признаков иммуносупрессии, нередко разнонаправленной. Вот почему важно применение при таких дерматозах адекватного метода направленной иммунокоррекции, каковым и является ФФ.

К настоящему времени за рубежом опубликованы пока немногочисленные данные об эффективности ФФ при ряде Т-клеточно-опосредованных заболеваний, таких как системная склеродермия, красная волчанка, истинная пузырчатка, псориаз и псориатический артрит, атопический дерматит, красный плоский лишай, болезнь Рейтера, РТПХ. В некоторых из них ФФ проводили в комплексе с рутинными методами, в других — в виде монотерапии. Однако, будучи основанными на небольшом клиническом материале, результаты этих сообщений носят во многом предварительный характер и требуют своего подтверждения с позиций доказательной медицины [13].

Настоящее сообщение о выраженной клинической эффективности и патогенетической направленности ФФ при анетодермии является первым в мировой литературе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thomas J.E., Mehregan D.R., Holland J., Mehregan D.A. Familial anetoderma. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42(1): 75—7.
2. Kineston D.P., Xia Y., Turiansky G.W. Anetoderma: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2008; 81(6): 501—6.
3. Sparsa A., Piette J.C., Wechsler B., Amoura Z., Franc S.C. Anetoderma and its prothrombotic abnormalities. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49(6): 1008—12.
4. Braun R.P., Borradori L., Chavaz R., Masouye I., French L., Saurat J.H. Treatment of primary anetoderma with colchicines. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38(6, Pt 1): 1002—3.
5. Молочков В.А., Кочеткова Л.А., Прокофьев А.А. Анетодермия. Сборник статей научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии», 27—28 мая 2010, Москва. 2010: 17—9.
6. Edelson R.L. Photopheresis: a clinical relevant immunobiologic response modifier. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991; 636: 154—64.
7. Lee K.H., Garro J. Engineering aspects of extracorporeal photopheresis. *Yale J. Biol. Med.* 1989; 62(6): 621—8.
8. Vowels B.R., Cassin M., Boufal M.H., Walsh L.J., Rook A.H. Extracorporeal photopheresis induces the production of tumor necrosis factor alpha by monocytes: implications for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and systemic sclerosis. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 98(5): 686—92.
9. Zic J., Arzubiaga C., Salhany K.E., Parker R.A., Wilson D., Stricklin G.P., et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 27(5, Pt 1): 729—36.
10. Gerber M., Gmeinhardt B., Volc-Platzer B., Kalhs P., Greinix H.T., Knobler R. Complete remission of lichen-planus-like graft-versus-host disease (GVHD) with extracorporeal photopheresis (ESP). *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19(5): 517—9.
11. Greinix H.T., Volc-Platzer B., Rabitsch W., Gmeinhardt B., Guevara-Pineda C., Kalhs P., et al. Successful use of extracorporeal photopheresis in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1998; 92(5): 3098—104.
12. Owsianowski M., Gollnick H., Siegert W., Schwerdtfeger R., Orfanos C.E. Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14(5): 845—8.
13. Knobler R., Barr M.L., Couriel D.R., Ferrara J.L., French L.E., Jaksch P., et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61(4): 652—65.

Поступила 27.06.13