

Новый иммунобиологический метод экстракорпоральной фотохимиотерапии ограниченной склеродермии

Молочков В.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Фомина О.А.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, Россия

Целью исследования было повышение эффективности лечения ограниченной склеродермии (ОС) путем введения в комплексную терапию метода экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ). Под наблюдением находилось 50 больных ОС, которые были разделены на две группы. Основная группа получала стандартную терапию в комплексе с ЭФХТ, контрольная – только стандартную терапию. Метод ЭФХТ основан на фотосенсибилизирующем действии 8-метоксипсоралена и УФ-облучения А на мононуклеарные клетки, которые выделяют с помощью цитафереза. После проводимой терапии в основной группе у 96% пациентов был достигнут выраженный клинический эффект в виде уменьшения гиперемии, индурации и площади поражения. В контрольной группе клиническое улучшение было отмечено в значительно меньшей степени. Таким образом, данный метод является высокоэффективным при лечении ОС в качестве адъювантной терапии.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия; экстракорпоральная фотохимиотерапия; фотоферез.

Для цитирования: Молочков В.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Фомина О.А. Новый иммунобиологический метод экстракорпоральной фотохимиотерапии в лечении ограниченной склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18(3): 13-16.

A NEW IMMUNOBIOLOGICAL METHOD OF EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY FOR CIRCUMSCRIBED SCLERODERMA

Molochkov V.A., Molochkov A.V., Kildyushevsky A.V., Fomina O.A.

M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

Extracorporeal photochemotherapy (EPCT) was added to combined treatment protocols for patients with circumscribed scleroderma (CS). Fifty observed patients with CS were divided into 2 groups. The main group patients received standard therapy supplemented by EPCT, controls received only standard therapy. The EPCT method is based on the photosensitizing effect of 8-methoxypsoralene and UV irradiation of the mononuclear cells, isolated by cytopheresis. Significant clinical effect was attained in 96% patients of the main group: hyperemia, induration, and area of lesions decreased. The improvement in controls was significantly less. Hence, the method proved to be highly effective adjuvant therapy for CS.

Key words: circumscribed scleroderma; extracorporeal photochemotherapy; photopheresis.

Citation: Molochkov V.A., Molochkov A.V., Kildyushevsky A.V., Fomina O.A. A new immunobiological method of extracorporeal photochemotherapy for circumscribed scleroderma. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015; 18(3): 13-16. (in Russian)

Ограниченная склеродермия (ОС) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани многофакторного генеза, характеризующееся очаговыми воспалительно-склеротическими изменениями кожи и подлежащих тканей без вовлечения в патологический процесс внутренних органов [1–4].

Заболеваемость ОС колеблется в пределах 2–4 случаев на 100 тыс. населения [5]. Пик ее прихо-

дится на период наиболее трудоспособного возраста (30–40 лет), в 75% случаев болеют женщины [6]. У 0,9–5,7% больных ОС прогрессирует в системную форму [4, 7].

Медикаментозная терапия ОС является сложной задачей как в связи с ее недостаточной клинической эффективностью и непродолжительностью ремиссии, так и из-за развития связанных с ней осложнений [8]. Так, препараты пенициллина вызывают аллергические реакции (анафилактический шок, крапивницу, отек Квинке, бронхоспазм), нарушение насосной функции миокарда и др. [9]. Системные глюкокортикоиды не только вызывают многочисленные осложнения (артериальную гипертензию, аритмию, панкреатит, язву желудка и т. д.), но и эффективны только на воспалительной стадии болезни, а на уже сформировавшиеся очаги фиброза влияния

Сведения об авторах:

Молочков Владимир Алексеевич, доктор мед. наук, профессор (derma@monikiweb.ru); Молочков Антон Владимирович, доктор мед. наук, профессор (Antmd@yandex.ru); Кильдюшевский Александр Вадимович, доктор мед. наук, профессор (kildushev@yandex.ru); Фомина Ольга Александровна, аспирант (dr.fominaoa@gmail.com).

Corresponding author:

Molochkov Vladimir, MD, PhD, DSc, prof. (derma@monikiweb.ru).

не оказывают [8, 10]. При лечении D-пеницилламином описано возникновение побочных эффектов в виде лейкопении и тромбоцитопении, эрозивно-язвенного поражения слизистых оболочек, протеинурии, развития гломерулонефрита [11]. Эффект от противомаларийных препаратов также недостаточно выражен и наступает медленно, в сроки до 6 мес [12].

Все перечисленное диктует необходимость поиска новых подходов к лечению ОС.

В этой связи мы обратили внимание на перспективный метод лечения аутоиммунных заболеваний – фотоферез, метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ), который является методом выбора для лечения больных эритродермической формой грибвидного микоза и синдромом Сезари [13, 14]. Имеются также многочисленные данные об успешном применении ЭФХТ в лечении атопического дерматита [15], вульгарной пузырчатки [16], псориазического артрита [17], саркомы Капоши [18]. При лечении склеродермии, включая ОС, метод ЭФХТ пока не нашел широкого применения [19]. Наличие иммунологических нарушений в патогенезе ОС с моноклеарной инфильтрацией пораженных тканей [20, 21] послужило для нас основанием для проведения исследования по изучению клинической эффективности ЭФХТ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 50 больных ОС (4 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 16 до 68 лет (средний возраст $47,5 \pm 14,8$ года). У 39 (78%) пациентов – бляшечный вариант ОС, у 8 (16%) – линейный, у 3 (6%) – очень ранней системной склеродермии.

С целью получения репрезентативных данных об эффективности метода ЭФХТ при ОС пациентов разделили на две группы. В основную группу включили 25 пациентов, получавших стандартную терапию (пенициллин, лидазу, сосудистые препараты) в комплексе с ЭФХТ, из них ранее 17 (68%) неоднократно получали курсы стандартной терапии, а 4 (16%) также безуспешно принимали внутрь далагил, плаквенил, преднизолон.

В контрольную группу вошли 25 пациентов, получавших только стандартную терапию.

Методика ЭФХТ заключалась в выделении моноклеарных клеток с помощью клеточного сепаратора Naemonetics MCS+ по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделяли от 40 до 70 мл концентрата моноклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% растворе хлористого натрия, доводя общий объем до 200 мл. Клеточную суспензию подвергали УФ-воздействию на аппарате УФО «ЮЛИЯ» при длине

Сравнительная оценка результатов лечения в основной и контрольной группах ($M \pm m$) ($p < 0,001$)

Индекс снижения	Основная группа	Контрольная группа
Снижение интенсивности эритемы (Иэ), %	$92,19 \pm 7,06$	$58,81 \pm 7,67$
Снижение интенсивности индурации (Ии), %	$31,74 \pm 4,06$	$16,84 \pm 4,93$
Снижение площади поражения (Ип), %	$15,73 \pm 3,47$	$5,3 \pm 1,64$
Снижение mRODNAN Skin Score, %	$27,4 \pm 4,88$	$5,53 \pm 1,22$

волны 320–380 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8–1,2 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора использовали 8-метоксипсорален (аммифурия) в дозе 0,6 мг/кг, который пациент принимал за 2 ч до процедуры. После облучения клетки реинфузировали в течение 30 мин. Курс лечения включал 4 сеанса, проводимых через 1–2 дня.

Полученные результаты обрабатывали методами статистического и корреляционного анализа с помощью пакета анализа MS Office 2007 для Windows 7 и программы Statistica v. 6.0.

Результаты и обсуждение

Для оценки клинической эффективности учитывали динамику объективных клинических проявлений (интенсивности эритемы, индурации, площади поражения), изменения субъективных ощущений (зуда, чувства стягивания кожи).

Динамику интенсивности эритемы и индурации очагов поражения оценивали в баллах от 0 до 3 до и после лечения: 0 – отсутствие признака, 1 – легкая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительная выраженность. Площадь поражения измеряли в см².

Для итоговой оценки эффективности лечения у каждого больного рассчитывали индексы относительного уменьшения клинических признаков (в %): снижения выраженности эритемы, снижения интенсивности индурации и площади поражения. Далее по формуле выводили суммарный индекс относительного уменьшения поражения кожи:

$$Ик = [Иэ + (Ип + Ии):2] / 2, \text{ где}$$

Ик – индекс относительного уменьшения поражения кожи, Иэ – индекс снижения интенсивности эритемы, Ип – индекс снижения площади поражения, Ии – индекс снижения интенсивности индурации.

Результаты лечения, если Ик составлял 95% и более, трактовали как клиническое выздоровление, 51–94% – значительное улучшение, 25–50% – улучшение, менее 25% – отсутствие эффекта.

Также для оценки динамики степени склероза и площади поражения до и после лечения использовали модифицированную методику балльной оценки mRODNAN Skin Score.

Процедуру ЭФХТ все больные перенесли удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов не отмечено.

После курса лечения венчик гиперемии у 10 пациентов основной группы разрешился полностью, у остальных 15 сохранялась слабо выраженная гиперемия, бляшки значительно размягчились, площадь поражения уменьшилась на $15,73 \pm 3,47\%$ по сравнению с исходным уровнем. Индекс mRODNAN Skin Score уменьшился до $11 \pm 2,92$ балла ($p < 0,001$), что составило $33,2 \pm 5,3\%$ по сравнению с исходным уровнем. Среднее значение Ик ($M \pm m$) после комплексного лечения с применением ЭФХТ составило $57,96 \pm 4,38\%$. Среди них у 24 (96%) пациентов результаты трактовали как значительное улучшение ($Ик > 50\%$), у 1 (4%) – как улучшение ($25\% < Ик < 50\%$) (см. таблицу). Зуд и чувство стягивания кожи разрешились у всех пациентов.

В контрольной группе после курса лечения венчик гиперемии сохранялся у всех пациентов, бляшки

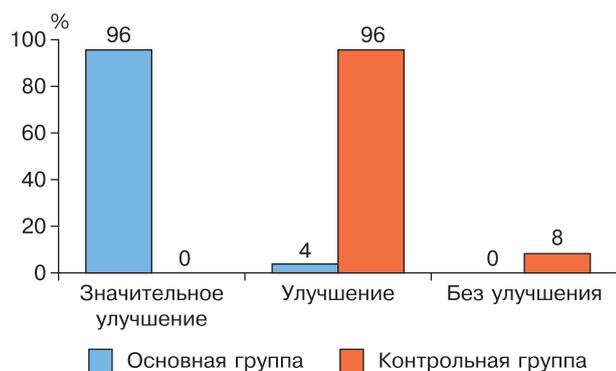


Рис. 1. Результаты лечения пациентов основной и контрольной групп.

размягчились незначительно, площадь поражения уменьшилась лишь на $5,53 \pm 1,22\%$ по сравнению с исходным уровнем. Индекс mRODNAN Skin Score снизился до $11,96 \pm 2,92$ балла ($p < 0,001$). Среднее значение Ик ($M \pm m$) составило $34,94 \pm 4,23\%$. Среди них у 24 (96%) пациентов наблюдали улучшение ($23\% < \text{Ик} < 50\%$), у 2 (8%) пациентов не удалось добиться достаточно значимого клинического улучшения ($\text{Ик} < 25\%$).

Результаты лечения пациентов обеих групп представлены в **таблице** и на **рис. 1**.

В основной группе наиболее выраженный клинический эффект достигнут у пациентов с продолжительностью болезни не более 3 лет. После комплексного лечения венчик гиперемии разрешился полностью у 47% пациентов, в остальных случаях оставалась легкая гиперемия, интенсивность эритемы снизилась на $95,46 \pm 5,66\%$, интенсивность индурации – на $32,62 \pm 3,66\%$, площадь индурации – на $17,41 \pm 2,28\%$ ($p < 0,001$), Ик составил $60,24 \pm 2,71\%$, индекс mRODNAN Skin Score снизился с $14,47 \pm 3,71$ до $10,12 \pm 2,18$ балла (на $29,5 \pm 4,12\%$; $p < 0,001$).

У пациентов с длительностью болезни от 3 до 7 лет клинический эффект был менее выражен и после комплексного лечения сохранялся венчик гиперемии, но значительно побледневший; интенсивность эритемы снизилась на $85,22 \pm 4,04\%$; интенсивность индурации – на $28,87 \pm 4,48\%$, площадь индурации – на $12,16 \pm 2,83\%$ ($p < 0,001$); Ик составил $53,12 \pm 3,1\%$; индекс mRODNAN Skin Score снизился с $16,75 \pm 4,83$ до $12,88 \pm 3,52$ балла (снижение на $22,93 \pm 3,03\%$) ($p < 0,001$).

При этом мы отметили, что у больных с заболеванием не более 3 лет эффективность лечения не зависела от степени тяжести и распространенности па-

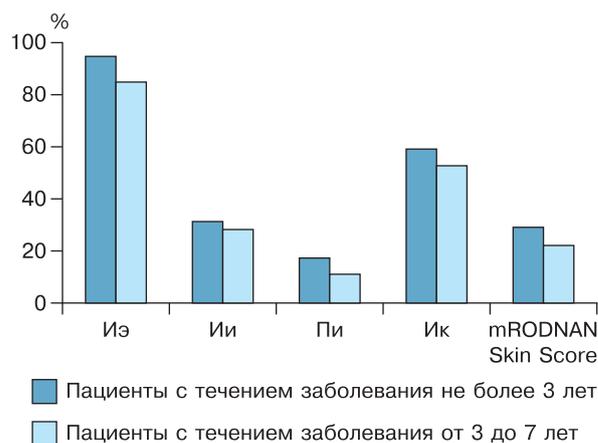


Рис. 2. Результаты лечения пациентов основной группы в зависимости от продолжительности заболевания.

тологического процесса, а на сроке более 3 лет даже при менее выраженном патологическом процессе эффективность терапии была ниже (**рис. 2**).

Что касается продолжительности ремиссии, то в основной группе при длительности заболевания до 3 лет она составляла $8,0 \pm 0,95$ мес, при сроке более 3 лет – $6 \pm 0,82$ мес. У пациентов контрольной группы продолжительность ремиссии составила $3 \pm 0,7$ мес.

Приводим клиническое наблюдение применения ЭФХТ в лечении ограниченной склеродермии.

Больной Б., 35 лет, поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ с жалобами на множественные очаги на коже туловища, конечностей, ощущение стягивания кожи, зуд.

Болен с марта 2009 г., когда впервые на коже живота отметил появление розового уплотненного пятна размером с ладонь ребенка. Дерматолог по месту жительства поставил диагноз бляшечной склеродермии и направил на лечение в МОККВД. Больного госпитализировали в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им М.Ф. Владимирского. В течение 2009–2011 гг. в отделении МОНИКИ и по месту жительства неоднократно получал стандартную терапию (пенициллин, лонгидаза, натрия аденозин трифосфат (АТФ), трентал, ксантинола никотинат; наружно гель троксевазин, 20% раствор димексида). На фоне лечения отмечалось улучшение в виде разрешения венчиков гиперемии, однако продолжали появляться новые очаги, длительность ремиссии не превышала 2 мес. Настоящее обострение в течение месяца связывает с перенесенным психоэмоциональным стрессом.

При осмотре: патологический процесс локализован на коже груди, живота, спины, бедер, голени, левой стопы. Представлен бляшками цвета «слоновой кости» размером от 2×4 до 13×24 см, плотной консистенции с участками

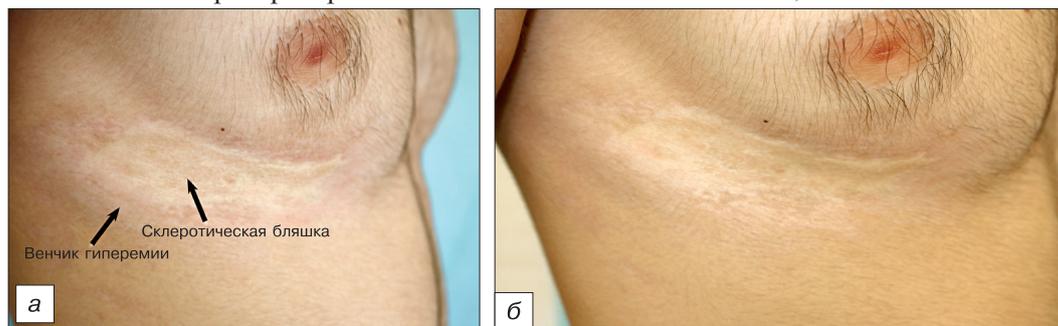


Рис. 3. Больной Б. Бляшечная склеродермия.

а – до лечения; б – после лечения с применением ЭФХТ; продолжительность ремиссии 8 мес.

атрофии и выраженным венчиком гиперемии шириной 0,3–0,5 см. Индекс mRodnan составил 21 балл. Клинический диагноз: бляшечная склеродермия, обострение (рис. 3, а).

Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, вегетососудистая дистония, аутоиммунный тиреоидит, узловой нетоксический зуб.

Больному проведено комплексное лечение с применением ЭФХТ и стандартной терапии: пенициллин 500 000 ЕД 4 раза в сутки (10 дней) внутримышечно (в/м), лидаза 64 ЕД ежедневно в/м (10 дней), АТФ 2 мл в/м (10 дней), ксантинола никотинат внутрь по 0,15 г 3 раза в сутки, аевит внутрь по 0,2 г 3 раза в сутки; наружно гель троксевазин, раствор 20% димексида.

Побочных реакций и осложнений в процессе лечения не выявлено. Отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса. После лечения венчики гиперемии разрешились полностью, индекс mRODNAN составил 14 баллов. У пациента было достигнуто значительное улучшение (Ик более 50%). Продолжительность ремиссии 8 мес (рис. 3, б).

Таким образом, включение в стандартный протокол лечения больных ОС метода ЭФХТ в качестве адьювантной терапии позволяет в кратчайшие сроки добиться выраженного клинического эффекта. Метод наиболее эффективен на сроке болезни до 3 лет. Отсутствие побочных эффектов и реакций, свойственных гормональной и иммуносупрессивной лекарственной терапии, дает основание ставить вопрос о включении ЭФХТ в 1-ю линию лечения ОС.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Бутов Ю.С., Тогузов Р.Т. Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 4: 15–8.
- [Butov Yu.S., Toguzov R.T. Some aspects of pathogenesis, clinical features and treatment of scleroderma. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2002; 4: 15–18]. (in Russian)
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 4: 5–15.
- [Guseva N.G. Systemic sclerosis: clinical features, diagnosis, treatment. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2002; 4: 5–15]. (in Russian)
3. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии. *Иммунология*. 2006; 3: 43–5.
- [Dvornikov A.S., Hamaganova I.V., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. Modern approaches to the treatment of morphea. *Immunologiya*. 2006; 3: 43–5]. (in Russian)
4. Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin. Proc.* 1995; 70(11): 1068–76.
5. Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P., Mason T., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J. Rheumatol.* 1997; 24(1): 73–80.
6. Dharamsi J.W., Victor S., Aguwa N., Ahn C., Arnett F., Mayes M.D., et al. 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.
7. Chung L., Lin J., Furst D.E., Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin. Dermatol.* 2006; 24(5): 374–92.
8. Röcken M., Ghoreschi K. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., eds. *Dermatology*. New York: Mosby. 2003; 1503–17.
9. Навашин С.М. Современные проблемы антибактериальной терапии. *Терапевтический архив*. 1988; 60(8): 3–5.
- [Navashin S.M. Modern problems of antibiotic therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1988; 8: 3–5]. (in Russian)
10. Weibel L., Sampaio M.C., Visentin M.T., Howell K.J., Woo P., Harper J.I. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(5): 1013–20.
11. Steen V.D. D-penicillamine treatment in systemic sclerosis. *J. Rheumatology*. 1991; 18(10): 1435–37.
12. Toledano C, Rabhi S., Kettaneh A., Fabre B., Fardet L., Tiev K.P., et al. Localised Scleroderma: a series of 52 patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20(3): 331–6.
13. Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Ольшанский А.Я., Молочков А.В., Фомин А.М., Гордиевская М.С. и др. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010; 1: 4–10.
- [Kildyushevskiy A.V., Molochkov V.A., Olshanskiy A.Ya., Molochkov A.V., Fomin A.M., Gordievskaya M.S., et al. Adoptive immunotherapy of T-cell lymphoma of the skin on the basis of extracorporeal photopheresis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2010; 1: 4–10]. (in Russian)
14. Edelson R.L. Photopheresis: a clinically relevant immunobiologic response modifier. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1991; 636: 154–64.
15. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Аль-Бау Закария. Динамика межклеточных взаимодействий у больных atopическим дерматитом в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007; 6: 20–2.
- [Molochkov V.A., Kildyushevskiy A.V., Karzanov O.V., Al-Bau Zakariya. The dynamics of cellular interactions in patients with atopic dermatitis during extracorporeal photochemotherapy. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2007; 6: 20–2]. (in Russian)
16. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008; 4: 71–6.
- [Molochkov V.A., Kildyushevskiy A.V., Karzanov O.V. Dynamics of cellular immunity in patients with true pemphigus in the course extracorporeal photochemotherapy. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2008; 4: 71–6]. (in Russian)
17. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Якубовская Е.С. Эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатическом артрите. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2013; 4: 57–64.
- [Molochkov V.A., Kildyushevskiy A.V., Karzanov O.V., Yakubovskaya E.S. The effectiveness of extracorporeal photochemotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ekperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2013; 4: 57–64]. (in Russian)
18. Малиновская В.В., Молочков В.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Карташова М.Г. Комплексное лечение идиопатического типа саркомы Капоши фотоферезом и интерфероном. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008; 1: 6–11.
- [Malinovskaya V.V., Molochkov V.A., Molochkov A.V., Kildyushevskiy A.V., Kartashova M.G. Complex treatment of the idiopathic type of Kaposi's sarcoma photopheresis and interferon. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2008; 1: 6–11]. (in Russian)
19. Rook A.H., Suchin K.R., Kao D.M., Yoo E.K., Macey W.H., DeNardo B.J., et al. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *L. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1999; 4(1): 85–90.
20. Gabrielli A., Enrico V.A., Krieg T. Scleroderma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(19): 1989–2003.
21. Kroft E.B., de Jong E.M., Evers A.W. Psychological distress in patients with morphea and eosinophilic fasciitis. *Arch. Dermatol.* 2009; 145(9): 1017–22.