

# Фототерапия экстрагенитального склероатрофического лишена

В.А. Волнухин<sup>1</sup>, Л.Ф. Знаменская<sup>1</sup>, И.А. Каппушева<sup>1</sup>, Н.Л. Мурадян<sup>1</sup>, А.С. Дворников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

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

**Цель исследования.** Изучение эффективности лечения больных экстрагенитальным склероатрофическим лихеном методами УФА-1 терапии и ПУВА-терапии.

**Материал и методы.** Эффективность методов фототерапии изучена у 12 больных экстрагенитальным склероатрофическим лихеном (8 женщин, 4 мужчин) в возрасте от 19 до 61 года с длительностью заболевания от 1 до 25 лет. Шесть пациентов получали УФА-1 терапию, по 3 пациента — общую или локальную ПУВА-терапию. Всем больным фототерапию проводили в виде монотерапии.

**Результаты.** После лечения улучшение клинической картины заболевания наблюдалось в группе УФА-1 терапии у 6 (100%) больных, в группе ПУВА-терапии — у 4 (66,7%) больных, хороший эффект (значительное улучшение и клиническое выздоровление) — соответственно у 1 (16,7%) и 2 (33,3%) пациентов. Фототерапия приводила к частичному или полному регрессу основных симптомов склероатрофического лишена: склероза, индурации, эритемы, эпидермальной атрофии и гипопигментации кожи. Переносимость лечения была удовлетворительной, серьезных побочных эффектов не отмечалось.

**Заключение.** Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности УФА-1 терапии и ПУВА-терапии больных экстрагенитальным склероатрофическим лихеном. Фототерапия может применяться в качестве метода выбора при лечении данного заболевания.

Ключевые слова: **экстрагенитальный склероатрофический лишень, УФА-1 терапия, ПУВА-терапия, эффективность лечения.**

Контактная информация: volnuhin@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (6): 61—66.

## Phototherapy of extragenital lichen sclerosus

B.A. Volnukhin<sup>1</sup>, L.F. Znamenskaya<sup>1</sup>, I.A. Kappusheva<sup>1</sup>, N.L. Muradyan<sup>1</sup>, A.S. Dvornikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU)  
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia

**Objective.** To study the effectiveness of UVA1therapy and PUVA therapy in patients with extragenital lichen sclerosus.

**Materials and methods.** Effectiveness of the phototherapy methods was studied in 12 patients with extragenital lichen sclerosus (8 women, 4 men) aged from 19 to 61 years old with the disease history of 1—25 years. 6 patients received UVA1therapy while 3 patients received general PUVA therapy and 3 patients — local PUVA therapy. All the patients underwent phototherapy in the form of monotherapy.

**Results.** After the treatment clinical improvement was observed in 6 patients from the UVA1 group (100%) and 4 patients from the PUVA group (66.7%), significant improvement of clinical picture and clinical remission were registered in 1 (16.7%) and 2 (33.3%) patients from the PUVA group, respectively. Phototherapy caused partial or full regress of main lichen sclerosus symptoms: sclerosis, induration, erythema, epidermal atrophy and skin hypopigmentation. The tolerability of treatment was satisfying, serious adverse effects were not reported.

**Conclusion.** Conducted research indicates the effectiveness of UVA1therapy and PUVA therapy in patients with extragenital lichen sclerosus. Phototherapy may be a choice in the management of the disease.

Key words: **extragenital white spot disease, PUVA-therapy, UFA-1 therapy, efficacy of treatment.**

Corresponding author: volnuhin@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 6: 61—66.

■ Склероатрофический лишай (синонимы: склеротический лишай, каплевидная склеродермия, болезнь белых пятен, белый лишай Цумбуша, крауроз вульвы, ксеротический облитерирующий баланопостит) — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек неизвестной этиологии. В зарубежной литературе это заболевание чаще встречается под названием lichen sclerosus.

Нозологическая принадлежность склероатрофического лишая (САЛ) окончательно не установлена. Существует мнение, что САЛ является одной из форм локализованной склеродермии, однако некоторые авторы считают его самостоятельным заболеванием. Нередко у одного и того же больного одновременно могут наблюдаться клинические проявления САЛ и локализованной склеродермии [1]. В зависимости от локализации очагов поражения САЛ подразделяют на экстрагенитальный и генитальный.

В патогенезе САЛ основное значение придается аутоиммунным нарушениям [2—6]. В литературе обсуждается участие в развитии заболевания наследственной предрасположенности, боррелиозной инфекции, травматизации кожи, гормональных расстройств, однако роль указанных факторов остается спорной.

В лечении САЛ обычно используют пенициллин, вазоактивные препараты, топические глюкокортикостероидные средства, смягчающие мази и кремы. Однако применяемые лекарственные средства оказывают лишь частичный и временный эффект.

Ранее нами была установлена высокая эффективность лечения больных локализованной склеродермией методами УФА-1 терапии и ПУВА-терапии [7, 8]. Оба метода оказывают супрессивное действие на иммунное воспаление в коже, улучшают метаболизм соединительной ткани. Учитывая схожесть некоторых патогенетических механизмов и патоморфологических изменений кожи, свойственных САЛ и локализованной склеродермии, мы сочли целесообразным изучить эффективность применения указанных методов фототерапии у больных склероатрофическим лишаем.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение эффективности лечения больных экстрагенитальным склероатрофическим лишаем методами УФА-1 терапии и ПУВА-терапии.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением в клинике ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России находились 12 больных экстрагенитальным САЛ (8 женщин, 4 мужчин) в возрасте от 19 до 61 года (в среднем 40 лет) с длительностью заболевания от 1 до 25 лет (в среднем 9 лет). Площадь поражения варьировала от 0,3 до 15% поверхности тела (в среднем 3%).

В качестве лечения больные получали УФА-1 терапию либо общую или локальную ПУВА-терапию, кото-

рые назначали в виде монотерапии. Локальную ПУВА-терапию проводили с применением 0,3% раствора аммифурина (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). При общей ПУВА-терапии больные принимали перорально таблетки «Аммифурин» (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) из расчета 20 мг/кг.

Процедуры осуществляли с режимом 3—5 раз в неделю в ультрафиолетовых кабинках Waldmann UV 7001K (Herbert Waldmann GmbH & Co. KG, Германия), оснащенных соответствующим типом ламп. УФА-1 терапию проводили в кабине, укомплектованной лампами TL 100W 10R (генерирующими излучение в диапазоне волн 350—400 нм), ПУВА-терапию — в кабине, укомплектованной лампами F85/100W PUVA (генерирующими излучение в диапазоне волн 320—410 нм).

Результаты лечения оценивали после окончания курса фототерапии по числу больных, достигших клинического выздоровления, значительного улучшения или улучшения.

## Результаты исследования

Результаты лечения больных представлены в таблице.

УФА-1 терапия проведена 6 больным. Начальная доза облучения составляла 5—20 Дж/см<sup>2</sup>, последующие разовые дозы повышали на 5—10 Дж/см<sup>2</sup> до максимальной разовой дозы 20—40 Дж/см<sup>2</sup>. Число процедур на курс варьировало от 20 до 38 (в среднем 27), курсовая доза — от 385 до 1345 Дж/см<sup>2</sup> (в среднем 747 Дж/см<sup>2</sup>).

Локальную и общую ПУВА-терапию получили по 3 пациента. При локальной ПУВА-терапии облучения начинали с дозы 0,05—0,12 Дж/см<sup>2</sup>, последующие разовые дозы увеличивали через каждые 1—2 сеанса на 0,07—0,1 Дж/см<sup>2</sup> до максимального значения 0,23—2,75 Дж/см<sup>2</sup>. Число процедур варьировало от 18 до 72 (в среднем 36), курсовая доза — от 2,7 до 74 Дж/см<sup>2</sup> (в среднем 28,1 Дж/см<sup>2</sup>).

При общей ПУВА-терапии начальная доза облучения составляла 0,25—0,5 Дж/см<sup>2</sup>, последующие дозы повышали через каждые 1—2 сеанса на 0,25—0,5 Дж/см<sup>2</sup> до максимального значения 6,0—10,5 Дж/см<sup>2</sup>. Число процедур варьировало от 40 до 65 (в среднем 56), курсовая доза — от 168 до 376 Дж/см<sup>2</sup> (в среднем 253 Дж/см<sup>2</sup>).

После лечения улучшение клинической картины заболевания наблюдалось в группе УФА-1 терапии у 6 (100%) больных, в группе ПУВА-терапии (общей и локальной) — у 4 (66,7%) больных, хороший эффект (значительное улучшение и клиническое выздоровление) — соответственно у 1 (16,7%) и 2 (33,3%) пациентов (см. таблицу). Под действием фототерапии частичному или полному регрессу подвергались основные симптомы САЛ: склероз, индукция (отек), эритема, эпидермальная атрофия и гипопигментация кожи.

Таблица

Результаты лечения больных экстрагенитальным склероатрофическим лихеном методами УФА-1 терапии и ПУВА-терапии (монотерапия)

№ пациента	Пол	Возраст	Длительность болезни, лет	Число процедур	Курсовая доза облучения, Дж/см <sup>2</sup>	Эффект
УФА-1 терапия						
1	ж	58	20	20	385	Значительное улучшение
2	ж	32	25	30	555	Улучшение
3	м	25	1,5	38	1345	Улучшение
4	м	32	6	35	1125	Улучшение
5	ж	61	4	20	555	Улучшение
6	ж	51	1	20	515	Улучшение
ПУВА-терапия						
1	м	52	7	40	168	Улучшение
2	ж	30	5	65	215	Клиническое выздоровление
3	ж	30	22	64	376	Значительное улучшение
4*	ж	52	7	72	74	Улучшение
5*	ж	19	9	18	7,6	Без эффекта
6*	м	42	1,5	19	2,7	Без эффекта

Примечание. \* — больные, получавшие локальную ПУВА-терапию с наружным применением 0,3% раствора аммифурина.

Переносимость лечения была удовлетворительной, серьезных побочных эффектов не наблюдали. В группе УФА-1 терапии 1 больную после облучений беспокоила сухость кожи. При общей ПУВА-терапии 2 больных предьявляли жалобы на преходящие диспепсические явления, вызванные пероральным приемом аммифурина. При локальной ПУВА-терапии у 1 больной во время процедур иногда возникала небольшая болезненность кожи.

В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая лечения больного экстрагенитальным склероатрофическим лихеном методом УФА-1 терапии.

Пациент А., 25 лет, обратился в клинику ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в апреле 2012 года с жалобами на появление белых пятен на коже спины и верхних конечностей. Впервые высыпания появились 1,5 года назад на спине, в дальнейшем они распространились на плечи и предплечья. По рекомендации дерматовенеролога больной принимал внутрь таблетки фузидин-натрия (10 дней) и наносил на очаги поражения мазь Дермовейт (в течение 1 мес.); эффекта от лечения не наблюдал. Из сопутствующих заболеваний отмечает язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки.

**Локальный статус.** На левой половине спины имеется очаг поражения неправильной формы размером с ладонь (рисунок, а). Кожа в очаге белого цвета

с отдельными участками склероза и поверхностной атрофии, напоминающей смятую папиросную бумагу. По периферии очага, а также на коже плеч и предплечий справа наблюдаются мелкие гипопигментированные пятна и папулы диаметром от 3 до 8 мм с поверхностной атрофией кожи, местами сливающиеся между собой (рисунок, б).

При обследовании больного в клиническом анализе крови обнаружено повышенное содержание лимфоцитов (50%) и увеличенная СОЭ (23 мм/ч). В биохимическом анализе крови и клиническом анализе мочи патологических отклонений показателей от нормальных величин не выявлено.

**Гистологическое исследование биоптата пораженной кожи** (рисунок, в). Эпидермис — с участками атрофии, умеренный ортокератоз; в дерме — умеренно выраженное уплотнение коллагеновых волокон с признаками гиалиноза. Вокруг сосудов, расположенных на границе сосочкового и сетчатого слоев дермы, имеются муфтообразные гистиолимфоцитарные инфильтраты. При дополнительной окраске фукселином по Вейгерту в зоне уплотнения коллагеновых пучков наблюдается фрагментация эластических волокон (рисунок, г).

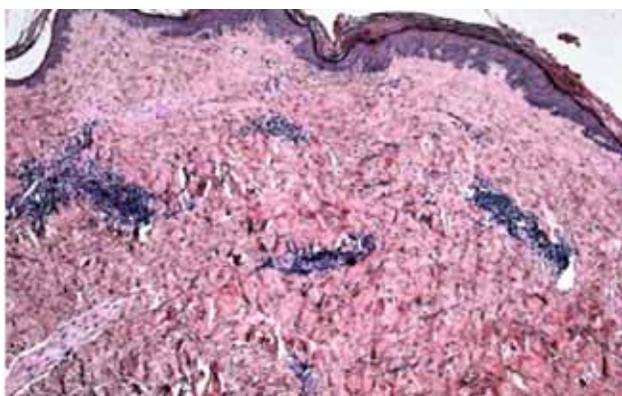
На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов обследования пациента установлен диагноз: экстрагенитальный склероатрофический лихен.



а



б



в



г



д



е

Рисунок

Клинические проявления склероатрофического лишена и гистологическая картина кожи в очаге поражения у больного А., 25 лет:

а — очаг поражения на левой половине спины до лечения; б — мелкие пятнисто-папулезные элементы белого цвета с поверхностной атрофией кожи в области правого плеча до лечения; в — гистологическая картина кожи в очаге поражения до лечения, окраска гематоксилин-эозином,  $\times 50$ . Эпидермис с участками атрофии, умеренный ортокератоз. Уплотнение коллагеновых волокон сетчатого слоя дермы с признаками гиалиноза. Муфтообразные гистиолимфоцитарные инфильтраты вокруг сосудов дермы; г — фрагментация эластических волокон в зоне уплотнения коллагеновых пучков, окраска фукселином по Вейгерту,  $\times 200$ ; д — очаг поражения на левой половине спины после окончания курса УФА-1 терапии; е — полное разрешение очага поражения на левой половине спины через 2,5 года после УФА-1 терапии

Больному был назначен курс УФА-1 терапии на установке Waldmann UV 7001K с режимом 4 раза в неделю и максимальной разовой дозой облучения 40 Дж/см<sup>2</sup>. Облучения проводили в виде монотерапии, из других средств использовали смягчающий крем. Всего за курс пациент получил 38 процедур с суммарной дозой облучения 1345 Дж/см<sup>2</sup>. Фототерапию переносил хорошо, каких-либо побочных эффектов не отмечалось. В результате проведенного лечения достигнуто улучшение клинической картины заболевания. В очаге поражения, расположенном на левой половине спины, уменьшились явления склероза и атрофии, появились участки репигментации кожи (рисунок, д). Остальные высыпания частично регрессировали; новых очагов поражения не наблюдалось.

Повторно пациент обратился на прием через 2,5 года. За прошедший период никакого лечения не проводил. При осмотре очаг поражения, располагавшийся на левой половине спины, практически полностью разрешился, на его месте сформировалась вторичная пигментация кожи светло-коричневого цвета (рисунок, е).

### Обсуждение

Проведенные нами исследования свидетельствуют об эффективности лечения больных экстрагенитальным САЛ методами фототерапии. Положительная динамика кожного процесса наблюдалась у 6 (100%) больных, получавших УФА-1 терапию, и 4 (66,7%) пациентов, получавших ПУВА-терапию. Побочные эффекты лечения были незначительными и не требовали отмены процедур. В литературе имеются отдельные публикации, свидетельствующие об эффективности лечения больных экстрагенитальным САЛ методами УФА-1 терапии [9—11] и ПУВА-терапии [12, 13]. Полученные нами результаты согласуются с опубликованными данными.

Вместе с тем следует заметить, что фототерапия САЛ в большинстве случаев обладала умеренной эффективностью. Согласно нашим наблюдениям, хороший эффект (значительное улучшение и клиническое выздоровление) у больных САЛ регистрировался значительно реже, чем у больных локализованной склеродермией. Так, при лечении САЛ применение УФА-1 терапии и ПУВА-терапии (общей и локальной) позволило получить хороший эффект соответственно в 16,7 и 33,3% случаев, тогда как при лечении локализованной склеродермии — в 52 [7] и 61% случаев [8].

Наши наблюдения подтверждают данные других авторов. В частности, S. Rombold и соавт., проанализировав результаты лечения 10 больных САЛ, констатировали улучшение в 7 случаях, хороший эффект — только в 1 случае [11]. С. Tuchinda и соавт., проведя

УФА-1 терапию больным с сочетанными клиническими проявлениями САЛ и морфеа, наблюдали улучшение кожного процесса лишь в очагах склеродермии, тогда как очаги склероатрофического лишена не подвергались какой-либо динамике [10].

Приведенный нами клинический случай представляет определенный практический интерес. Во-первых, наше наблюдение свидетельствует о возможности полного разрешения очагов САЛ после курса фототерапии. Особенностью описанного случая является замедленная инволюция клинических проявлений, которая продолжала нарастать после окончания лечения. Аналогичную динамику очагов поражения мы наблюдали у больных локализованной склеродермией, получавших УФА-1 терапию [7]. Дальнейшее улучшение клинических симптомов заболевания продолжалось у них в течение 3—12 месяцев после окончания курса фототерапии. Конечно, в описанном нами случае нельзя исключить спонтанный регресс высыпаний. Однако в нашей практике мы ни разу не наблюдали самопроизвольного разрешения очагов поражения у больных экстрагенитальным САЛ.

Во-вторых, в представленном наблюдении обращает на себя внимание разрешение после лечения явлений эпидермальной атрофии. Возможность регресса атрофии признается не всеми авторами, тем не менее наше наблюдение подтверждает мнение А. И. Струкова, В. В. Серова (1993), согласно которому патологическая атрофия является обратимым процессом; после устранения причин, вызвавших атрофию, если она не достигла высокой степени, возможно полное восстановление структуры и функции органа [14].

### Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности лечения экстрагенитального склероатрофического лишена методами УФА-1 терапии и ПУВА-терапии. У большинства больных фототерапия приводит к улучшению клинической картины — частичному регрессу склероза, индурации (отека), эритемы, эпидермальной атрофии и гипопигментации кожи. В отдельных случаях может наблюдаться полное разрешение симптомов заболевания. Лечение хорошо переносится больными и не сопровождается серьезными побочными эффектами.

Полученные результаты позволяют рассматривать фототерапию в качестве метода выбора при лечении склероатрофического лишена. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения эффективности и безопасности фототерапии данного заболевания, выяснения механизмов ее действия и разработки оптимальных параметров лечения. ■

## Литература

1. Kreuter A., Wischniewski J., Terras S. et al. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67 (6): 1157—1162.
2. Chan I., Oyama N., Neill S.M. et al. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29 (5): 499—504.
3. Cooper S.M., Ali I., Baldo M., Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008; 144 (11): 1432—1435.
4. Terlou A., Santegoets L.A., van der Meijden W.I. et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol.* 2012; 132 (3 Pt 1): 658—666.
5. Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S. et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 2013; 93 (2): 238—241.
6. Gambichler T., Belz D., Terras S., Kreuter A. Humoral and cell-mediated autoimmunity in lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2013; 169 (1): 183—184.
7. Volnukhin V.A., Muradian N.L., Vybornova O.V., Katunina O.R., Borovaia O.V., Volkov A.V. UVA-1 therapy in patients with circumscribed scleroderma. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2007; 6: 4—8. [Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Выборнова О.В. и др. УФА-1 терапия больных ограниченной склеродермией. *Вестн дерматол венерол* 2007; 6: 4—8.]
8. Volnukhin V.A., Grebenjuk V.N. i dr. Jeftektivnost' fotohimioterapii bol'nyh ogranichennoj sklerodermiej. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2003; 2: 9—13. [Волнухин В.А., Самсонов В.А., Гребенюк В.Н. и др. Эффективность фотохимиотерапии больных ограниченной склеродермией. *Вестн дерматол венерол* 2003; 2: 9—13.]
9. Kreuter A., Gambichler T., Avermaete A. et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 251—255.
10. Tuchinda C., Kerr H.A., Taylor C.R. et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22 (5): 247—253.
11. Rombold S., Lobisch K., Katzer K. et al. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24 (1): 19—23.
12. von Kobyletzki G., Freitag M., Hoffmann K. et al. Balneophotochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen bei Lichen sclerosus et atrophicus. *Hautarzt* 1997; 48: 488—491.
13. Dalmau J., Baselga E., Roé E., Alomar A. Psoralen-UVA treatment for generalized prepubertal extragenital lichen sclerosus et atrophicus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (2 Suppl): S56—58.
14. Strukov A.I., Serov V.V. *Patologicheskaya anatomiya: uchebnik. 3-e izd. M: Medicina; 1993.* [Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия: Учебник. 3-е изд. М: Медицина; 1993.*]

### об авторах:

В.А. Волнухин — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Л.Ф. Знаменская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

И.А. Каппушева — к.м.н., исполняющий обязанности зав. отделением клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Н.Л. Мурадян — к.м.н., врач-физиотерапевт отделения физиотерапии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.С. Дворников — д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье