

# Рецидив лепры, развившийся после прекращения противолепрозной терапии

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, В.Г. Семёнова, В.А. Смольяникова, М.А. Нефёдова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Лепра — инфекционное заболевание, гранулематоз, вызываемый *Mycobacterium leprae*, характеризующийся длительным инкубационным периодом (от 3—5 лет до нескольких десятилетий), низкой контагиозностью, поражением в основном кожи и периферической нервной системы. После прекращения противолепрозного лечения возможен рецидив заболевания. Представлено описание клинического случая, демонстрирующего возникновение рецидива лепры у больной через 4 года после прекращения терапии, проводившейся в течение 17 лет и приведшей к регрессу клинических проявлений и отрицательным результатам бактериоскопического исследования соскобов со слизистой носа и скарификатов мест бывших высыпаний. Описанный случай должен привлечь внимание дерматологов, врачей других специальностей к проблеме диагностики рецидива лепры у ранее наблюдавшихся и снятых с учета пациентов.

Ключевые слова: **лепра, рецидив, *Mycobacterium leprae*, полимеразная цепная реакция, комбинированная лекарственная терапия.**

Контактная информация: Karamova@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (6): 66—72.

# Lepra recurrent developed after termination of antileprotic therapy

A.A. Kubanov, A.E. Karamova, V.G. Semenova, V.A. Smoliannikova, M.A. Nefedova

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

Lepra is an infectious disease, granulomatosis caused by *Mycobacterium leprae*. It is characterized with prolonged latent period (from 3—5 years to several decades), low transmission, generally lesions of skin and peripheral nervous system. The recurrent of disease is possible after the termination of antileprotic therapy. A case report presented demonstrating the lepra recurrent in female patient 4 years after termination of therapy; that was conducted during 17 years and led to the regression of clinical symptoms and to negative results of bacterioscopic examination of nasal brushings and scratch samples from sites of former eruptions. This case should call attention of dermatologists and other physicians to the problem of leprosy recurrent diagnosis in previously observed and deregistered patients.

Key words: **lepra, recurrent, *Mycobacterium leprae*, polymerase chain reaction, multidrug therapy.**

Corresponding author: Karamova@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 6: 66—72.

■ Лепра, или болезнь Хансена, — инфекционное заболевание, гранулематоз, вызываемый *Mycobacterium leprae*, характеризуется длительным инкубационным периодом (от 3—5 лет до нескольких десятилетий), низкой контагиозностью, поражением в основном кожных покровов и периферической нервной системы [1—3].

По официальным данным, ежегодно в мире регистрируется около 220 000—250 000 новых случаев заболевания лепрой. К наиболее активным в эпидемиологическом отношении зонам распространения лепры относятся регионы Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки, спорадические случаи болезни регистрируются в большинстве стран мира [4].

В Российской Федерации заболеваемость лепрой носит спорадический характер. За период 2001—2014 гг. в Российской Федерации было зарегистрировано всего 9 новых случаев заболеваний [5]. В 2015 г. диагноз лепры, лепроматозный тип, активная стадия был зарегистрирован у одной жительницы Астраханской области [6].

Диагноз заболевания устанавливается в соответствии с критериями, предложенными Комитетом экспертов ВОЗ по лепре [7] (см. таблицу).

Применение критериев ВОЗ приводит к существенному улучшению диагностики лепры [8].

Исследование соскобов с кожи и слизистых, окрашенных по методу Циля — Нильсена, имеет специфичность 100% и чувствительность 50%. Материалом для исследования служат соскобы со слизистой носа, с кожи мочек ушных раковин и/или очагов поражения. Золотой стандарт — гистопатологическое исследование [9].

Современная диагностика возможна с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью, может использоваться как диагностический метод на ранних стадиях [10].

Согласно рекомендациям ВОЗ стандартизованная комбинированная лекарственная терапия (КЛТ) включает три препарата: дапсон, рифампицин, клофазимин.

Последний к медицинскому применению в Российской Федерации не разрешен.

По данным ВОЗ, частота рецидивов при применении комбинированной терапии составляет менее 1% [7]. Одной из причин развития рецидивов является неэффективное лечение (сульфонорезистентность, непереносимость сульфонов либо нарушение схем лечения) [11].

В зарубежной литературе представлены немногочисленные случаи рецидивов лепры. Описаны рецидивы как через 1,5 года после завершения КЛТ, проводившейся с нарушением схемы лечения, так и через 6 лет после регулярной КЛТ в течение 24 мес. [12,13].

Ниже приводится клиническое наблюдение развития рецидива лепры через 4 года после завершения терапии.

Больная И., 75 лет, уроженка Республики Коми, поступила в отделение клинической лепрологии Научно-исследовательской лаборатории иммунохимиотерапии лепры с клиникой 24.04.1995 г. по направлению Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института (Москва) с диагнозом: «лепра, лепроматозный тип? Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз; хронический холецистит; хронический панкреатит».

Считает себя больной с 1984 г., когда по поводу снижения поверхностной чувствительности кистей рук обратилась к невропатологу. Поставленный диагноз и назначенное лечение пациентка сообщить затрудняется. В последующие 4 года к врачу не обращалась. В 1988 г. в области мелких суставов кистей рук, предплечий появились узелки синюшной окраски. Со слов больной, высыпания постепенно распространялись, появились на коже спины, лица, живота. С 1994 г. больная стала отмечать затруднение носового дыхания, выпадение волос на голове и бровей.

При поступлении в отделение 27 апреля 1995 г. патологический процесс носил генерализованный характер. На лице, туловище, верхних и нижних конечностях отмечалась диффузная инфильтрация. На фо-

Таблица

Критерии диагностики лепры (ВОЗ)

Кардинальные признаки	Классификация для назначения терапии
Гипопигментированные или слегка эритематозные пятна с доказанной потерей чувствительности	Олигобациллярность (от 1 до 5 кожных очагов)
Уплотненные периферические нервные стволы	Мультибациллярность (6 и более кожных очагов)
Положительный результат исследования соскоба (мазка) или кожного биоптата	

*Примечание.* Любой одиночный кардинальный признак является диагностическим и служит для клинической классификации для назначения лечения согласно ВОЗ.

не диффузной инфильтрации располагались лепромы различных размеров. Брови сильно разрежены, с латеральной стороны полностью отсутствовали. Болевая и температурная чувствительность снижена в области надбровных дуг, мочек ушей, кистей рук, по ходу малоберцового нерва, на стопах. Локтевые нервы утолщены, болезненные при пальпации.

Патогистологическое заключение от 18.05.1995 г. № 1060: инфильтрат лепроматозной структуры с большим количеством микобактерий лепры, преимущественно зернистые формы в инфильтрате и исключительно гомогенные в кровеносных сосудах.

В соскобе со слизистой носа выявлено большое количество гомогенных и зернистых микобактерий лепры. В скарификатах кожи с высыпаний обнаружены гомогенные и зернистые микобактерии лепры. Анализы крови и мочи в пределах нормы. Источник заболевания не установлен.

После проведения клинического, гистологического и бактериоскопического исследований установлен диагноз: «лепра, лепроматозный тип, активная стадия».

В период с 27.04.1995 г. по 26.06.2001 г. проведена терапия: диуцифон внутримышечно 0,2 г через день, курс 69,9 г, диуцифон внутрь 0,2 г 2 раза в сутки через день, на курс 204,0 г, димозифон внутрь 0,1 г 2 раза в сутки, на курс 194,8 г, рифампицин внутрь 0,15 г по 4 капсулы 1 раз в месяц, на курс 132,0 г, таривид внутрь по 0,2 г 3 раза в сутки, через день, на курс 54,0 г.

В результате лечения клинические проявления лепры регрессировали. Снижение поверхностной чувствительности на верхних и нижних конечностях сохранилось.

В соскобе со слизистой носа микобактерии лепры не обнаруживались с декабря 1995 г., в скарификатах кожи с высыпаний — с августа 1997 г.

Гистологическое исследование от 14.03.2001 г.: регрессирующая лепроматозная гранулема.

На основании регрессии клинических проявлений лепры, отсутствия микобактерий лепры в соскобах со слизистой носа и в скарификатах кожи с мест бывших высыпаний, достижения гистологического регресса лепрозного процесса больная выписана на амбулаторное лечение по месту жительства под наблюдение специалистов кожно-венерологического диспансера г. Ухты.

В период амбулаторного лечения с 10.07.2001 г. по 26.11.2009 г. проведено 15 шестимесячных курсов специфического лечения, 4 курса по схеме: димозифон внутрь 0,1 г 2 раза в сутки дважды в неделю, диуцифон внутрь 0,1 г 3 раза в сутки дважды в неделю, изофон внутрь 0,2 г 2 раза в сутки через день и 11 курсов по схеме: димозифон внутрь 0,1 г 2 раза в сутки ежедневно, рифампицин 0,15 г по 4 капсулы 1 раз в месяц. За время проведенного амбулаторного лечения активности лепрозного процесса не наблюдалось. Ежегодно больной проводилось контрольное обследование в ста-

ционарных условиях. В соскобах со слизистой носа и скарификатах кожи с мест бывших высыпаний микобактерии лепры не обнаруживались.

С 27.11.2009 г. в условиях стационара Сергиево-Посадского филиала ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России проводилось лечение: дапсон по 50 мг 2 раза в сутки, на курс 182,5 г, рифампицин 0,15 г по 4 капсулы 1 раз в месяц, на курс 34,5 г.

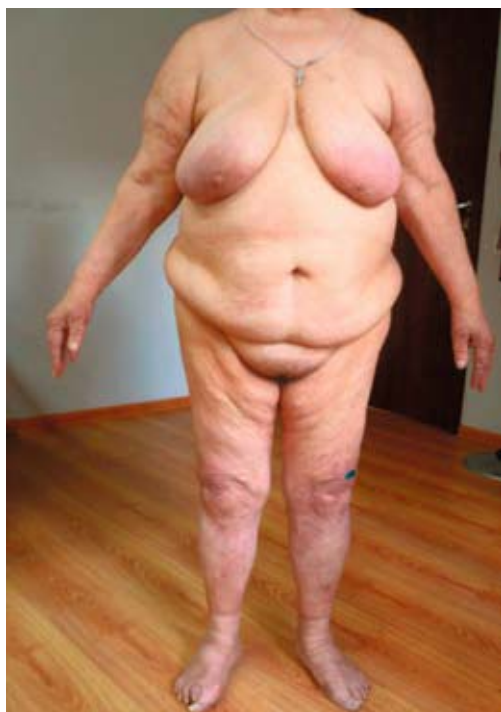
С сентября 2012 г. до апреля 2016 г. пациентка находилась под клинико-лабораторным наблюдением, специфическое лечение не проводилось. В соскобах со слизистой носа ежеквартально микобактерии лепры не обнаруживались.

При обращении в Сергиево-Посадский филиал ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России 25.04.2016 г. установлено: патологический процесс носит распространенный характер и локализуется на коже предплечий, в области локтевых суставов, передней поверхности голени, коленных суставов, нижней трети передней поверхности бедер, представлен бляшками, расположенными симметрично, слегка инфильтрованными, буровато-желтоватого цвета. На коже предплечий бляшки размером от 1,0 до 2,5 см, имеют тенденцию к слиянию. На нижних конечностях достигают размера 15,0 см. Отмечается цианоз кожи кистей и молочных желез. На коже туловища на месте бывших лепром атрофические рубцы (рис. 1). Болевая, тактильная и температурная чувствительность в области кистей рук снижена. Локтевые нервы не утолщены, при пальпации безболезненные. Контрактур на кистях рук нет, отмечается легкая амиотрофия мышц ладоней. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Брови практически отсутствуют, ресницы частично сохранены. На волосистой части головы отмечается диффузная алопеция. Слизистая носоглотки бледная.

**Данные лабораторных исследований.** Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови без патологии. В соскобе носовой слизи от 05.05.2016 г. микобактерии лепры не обнаружены.

**Патоморфологическое исследование.** В очагах поражения кожи предплечья и бедра обнаружено: в сосочковом слое дермы с распространением на нижележащие слои множественные гранулематозные структуры, состоящие из светлых эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток типа Пирогова — Лангханса, без признаков казеозного некроза. При окраске по методу Циля — Нильсена в цитоплазме некоторых гистиоцитов обнаруживается большое количество микобактерий в виде палочек и глобул красного цвета. Отмечается выраженная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация, а также очаговая инфильтрация нервных стволиков с распространением воспаления на подкожную жировую клетчатку. Выявленные при патоморфологическом исследовании изменения соответствовали клиническому диагнозу лепры (рис. 2).



*а*



*б*



*в*



*г*



*д*



*е*

Клинические проявления рецидива лепры. Умеренно инфильтрированные буровато-желтые бляшки на коже туловища (*а, б*), нижней трети передней поверхности бедер, передней поверхности голени, в области коленных суставов (*в*), плечей (*г*), в области локтевых суставов (*е*). На коже предплечий бляшки размером от 1,0 до 2,5 см, имеют тенденцию к слиянию, цианоз молочных желез (*д*)

Рис. 1.



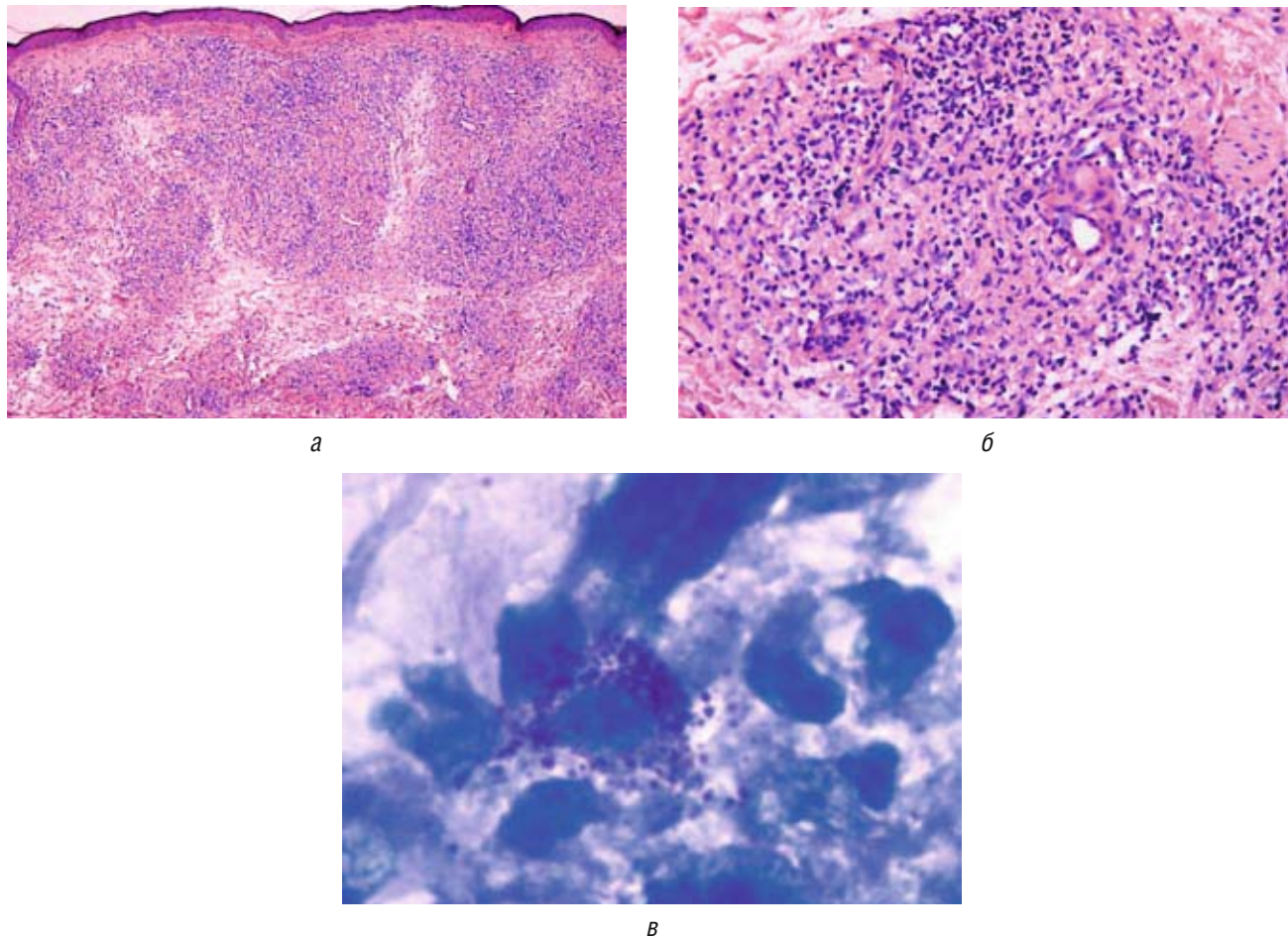


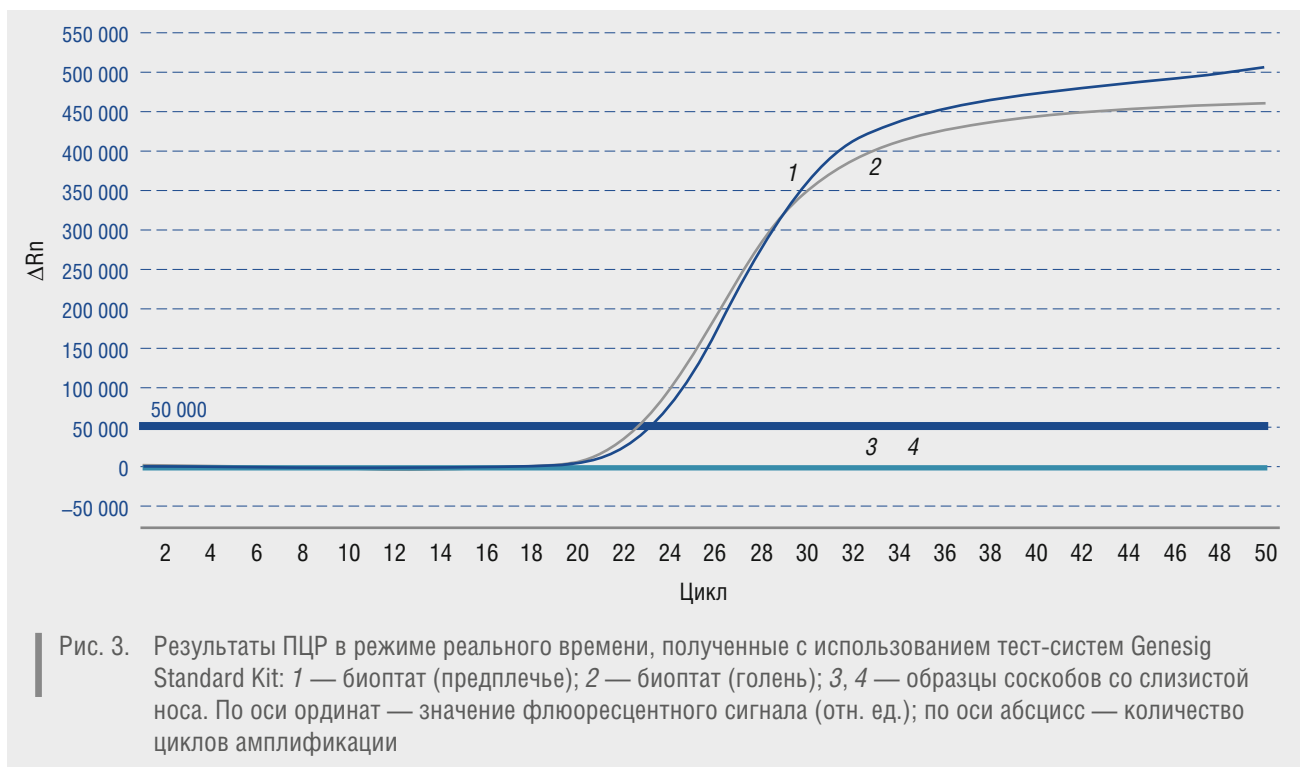
Рис. 2. Патоморфологическое исследование кожи. Лепра:  
 а — во всех отделах дермы выявляются множественные гранулематозные структуры, отделенные от атрофического эпидермиса полоской неизмененного коллагена.  $\times 50$ . Окраска гематоксилином и эозином;  
 б — крупный план одной из гранул. Гранулемы состоят из светлых эпителиоидных клеток с гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова — Лангханса, фокусы казеозного некроза отсутствуют. Стенки сосудов резко отечны, инфильтрированы клетками воспаления.  $\times 200$ . Окраска гематоксилином и эозином;  
 в — в цитоплазме некоторых гистиоцитов выявляется большое количество бактерий в виде палочек и глобул, окрашивающихся в красный цвет.  $\times 1000$ . Окраска по методу Циля — Нильсена

Молекулярно-генетический анализ исследуемого клинического материала проведен 11.05.2016 г. методом ПЦР в режиме реального времени. Метод основан на амплификации видоспецифичного для *M. leprae* участка гена *groV*, кодирующего  $\beta$ -субъединицу РНК-полимеразы. Амплификацию проводили с использованием автоматизированной системы для ПЦР в режиме реального времени Quant Studio 5 (Thermo Fisher Scientific, США), результаты оценивали по значению флуоресценции в анализируемых пробах и количеством циклов амплификации, необходимых для превышения базового уровня флуоресценции (англ. — threshold line).

В результате проведенных исследований типичные сигмообразные кривые накопления флуоресцентного

сигнала были получены для образцов биоптатов (голень и предплечье, рис. 3). Для пересечения threshold line с применением тест-системы Genesig Standard Kit потребовалось 23 цикла амплификации, что свидетельствует о наличии в исследуемом материале фрагментов ДНК *M. leprae*.

Использование метода ПЦР в режиме реального времени позволило подтвердить присутствие ДНК *M. leprae* в исследуемом клиническом материале, что в сопоставлении с данными анамнеза, клинической картиной заболевания, результатами патоморфологического и бактериоскопического методов позволило установить диагноз: «лепра, лепроматозный тип, рецидив».



## Обсуждение

Описан случай рецидива заболевания у пациентки с установленным диагнозом, получавшей противолепрозную терапию на протяжении 17 лет и находившейся под клинико-лабораторным наблюдением.

В литературе описан случай позднего рецидива лепры у пациента 63 лет, получавшего терапию в течение года по поводу лепроматозного типа лепры в 1973 г. и находившегося до 1995 г. под медицинским наблюдением, в 2014 г. у пациента возник рецидив лепроматозного процесса [14].

Описаны случаи повторных рецидивов лепры, развившихся на фоне монотерапии дапсоном, нарушения режима приема лекарственных препаратов и в ряде наблюдений, обусловленных формированием полирезистентных штаммов *M. leprae* [15, 16].

По результатам анализа 28 случаев рецидивов лепры, развившихся в сроки от 3 мес. до 22 лет, различают их возможные причины:

- рецидивы в связи с неадекватной КЛТ, назначенной не в соответствии с клинической формой заболевания, досрочным прекращением курса терапии либо недостаточной приверженностью лечению;
- рецидивы после проведенной адекватной КЛТ, обусловленные возможным персистированием возбудителя и формированием лекарственной резистентности;
- рецидивы в связи с реинфекцией [17].

Согласно данным литературы наблюдается низкая частота рецидивов лепры: 2,0—2,7% от общего числа пролеченных больных лепроматозным типом лепры в Казахстане, 0,6—1,0% среди наблюдаемых больных в Узбекистане [11].

По данным отечественных авторов, к основным причинам рецидивов заболевания относятся появление лекарственно устойчивых форм *M. leprae*, нарушение режима терапии, провоцирующие экзогенные (психотравмы, злоупотребление алкоголем, инфекционные заболевания, чрезмерная физическая нагрузка) и эндогенные (изменения гормонального статуса, хронические заболевания) факторы [11].

Описанный нами случай рецидива лепры демонстрирует возможную неэффективность проводимой в течение 17 лет терапии заболевания различными препаратами и их произвольными комбинациями. Отмечено, что больная не всегда соблюдала режим приема препаратов и сроки обследования в период диспансерного наблюдения.

Таким образом, для достижения клинического эффекта у больных лепрой необходимы тщательное соблюдение современных схем комбинированной терапии, в последующем — длительные сроки клинико-лабораторного наблюдения.

Чрезвычайно важным представляется изучение процессов развития резистентности *M. leprae* к антибактериальным препаратам, способствующей возникновению рецидивов, анализ каждого случая рецидива [6, 11]. ■

## Литература

- Graham A., Furlong S., Margoles L.M., Owusu K., Franco-Paredes C. Clinical management of leprosy reactions. *Infect Dis Clin Pract* 2010; 18: 235—238.
- Pattyn S.R. Search for effective short-course regimen for the treatment of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61 (1): 76—81.
- Walker S.L., Lockwood D.N. Leprosy. *Clin Dermatol* 2007; 25: 165—172.
- Smith W.C., Aerts A. Role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission. *Lepr Rev* 2014; 85: 2—17.
- Duyko V.V. Epidemiologiya i organizatsiya borby s leproy v Rossii v sovremennykh usloviyakh. Aktualnyye voprosy klinicheskoy i eksperimentalnoy leprologii. *Izdatelskiy dom «Astrakhanskiy universitet»* 2011; 6—16. [Дуйко В.В. Эпидемиология и организация борьбы с лепрой в России в современных условиях. Актуальные вопросы клинической и экспериментальной лепрологии. Издательский дом «Астраханский университет» 2011; 6—16.]
- Выявлен новый случай заболевания лепрой в запущенной стадии. Доступно по адресу: [http://inlep.ru/news/detail.php?ELEMENT\\_ID=51](http://inlep.ru/news/detail.php?ELEMENT_ID=51)
- WHO Expert Committee on Leprosy. 7th Report (WHO Technical Report Series, No.874). Geneva: World Health Organization, 1998.
- Britton W.J., Lockwood D.N. Leprosy. *Lancet* 2004; 363: 1209—19.
- Eichelmann K., González González S.E., Salas-Alanis J.C., Ocampo-Candiani J. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104 (7): 554—63.
- Martinez A.N., Talhari C., Moraes M.O., Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8 (4): e2655. doi: 10.1371/journal.pntd.0002655.
- Degtyarev O.V., Inshina E.A., Metreveli G.V., Yanchevskaya E.Yu. *Retsidivy leproy. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; (3): 6—14. [Дегтярев О.В., Иншина Е.А., Метревели Г.В., Янчевская Е.Ю. Рецидивы лепры. Астраханский медицинский журнал 2015; (3): 6—14.]
- Prabu R., Manickam P., Mahalingam V.N., Jayasree P., Selvaraj V., Mehendale S.M. Relapse and deformity among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study. *Lepr Rev* 2015 Dec; 86 (4): 345—55.
- Ishida Y., Ozaki M., Picorini L., Guglielmelli E. A recurrent case of BT leprosy with widely spread skin lesions showing a histopathology of indeterminate group after 4.5-years irregular treatment, Bangladesh. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi* 1999; 68 (3): 195—9.
- Kim E.J., Cho K.H., Yoon H.S., Cho S., Park H.S. An unsuspected case of relapsed multibacillary leprosy. *Ann Dermatol* 2014; 26 (6): 758—9.
- Matsuoka M., Kashiwabara Y., Liangfen Z., Goto M., Kitajima S. A second case of multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* isolated from a Japanese patient with relapsed lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2003; 71 (3): 240—3.
- da Silva Rocha A., Cunha Md, Diniz L.M. et al. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (6): 1912—7.
- Kar H.K., Sharma P. New lesions after MDT in PB and MB leprosy: a report of 28 cases. *Indian J Lepr* 2008; 80 (3): 247—55.

### об авторах:

А.А. Кубанов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.Э. Карамова — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

В.Г. Семёнова — директор Сергиево-Посадского филиала ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

В.А. Смольяникова — д.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М.А. Нефёдова — врач-патологоанатом отделения патоморфологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

### Конфликт интересов

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