

DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-51-59

# Эффективность и патогенетическая направленность фотофереза при атипичном красном плоском лишае

\* Молочкова Ю. В.<sup>1</sup>, Кильдюшевский А. В.<sup>1</sup>, Перламутров Ю. Н.<sup>2</sup>, Глазков А. А.<sup>1</sup>, Молочков В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек. КПЛ рассматривается как аутоиммунный дерматоз, характеризующийся длительным, рецидивирующим течением, часто торпидным к проводимой терапии, в том числе системными кортикостероидами и цитостатиками. Выделяют атипичные формы КПЛ кожи и слизистых оболочек, некоторые из которых могут трансформироваться в рак со статистически значимой частотой. Ранее нами была доказана высокая эффективность метода адаптивной иммунотерапии — фотофереза (ФФ) в лечении больных типичным КПЛ. **Цель:** изучение клинической эффективности ФФ в комплексном лечении атипичного КПЛ кожи и слизистых. **Материалы и методы.** Проведено клинико-иммунологическое изучение эффективности ФФ в двух группах больных: получавших ФФ на фоне стандартной (делагиллом, доксициклином и кортикостероидными мазями) терапии (I группа — 23 больных) и в комплексе с однократной внутримышечной инъекцией метотрексата в дозе 10 мг на фоне стандартной терапии (II группа — 18 больных). **Результаты.** В I группе больных характер иммунных нарушений был сходен с ранее полученными при типичном КПЛ, в том числе относительно повышения уровня CD16<sup>+</sup>-клеток. Во II группе иммунные нарушения характеризовались повышенным количеством и активностью CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. Высокая эффективность лечения больных I группы сопровождалась восстановлением толерантности к собственным антигенным структурам кожи при сохранении возможности для трансэндотелиальной миграции CD16<sup>+</sup>-клеток, во II группе лечение также было эффективно, но не сопровождалось нормализацией иммунных показателей ввиду применения метотрексата. **Заключение.** Полученные данные подтверждают высокую клиническую эффективность ФФ в обеих группах пациентов и его патогенетическую обоснованность при атипичном КПЛ кожи.

Ключевые слова: **атипичный красный плоский лишай, иммунные нарушения, фотоферез, метотрексат**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Молочкова Ю. В., Кильдюшевский А. В., Перламутров Ю. Н., Глазков А. А., Молочков В. А. Эффективность и патогенетическая направленность фотофереза при атипичном красном плоском лишае. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(1):51–59. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-51-59

# The pathogenetic substantiation of efficiency of photopheresis in atypical variants of lichen planus

\* Yulia V. Molochkova<sup>1</sup>, Aleksandr V. Kil'dyushevskij<sup>1</sup>, Yu. N. Perlamutrov<sup>2</sup>, Aleksej A. Glazkov<sup>1</sup>, Vladimir A. Molochkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute  
Shchepkin st., 61/2, Moscow, 12911, Russian Federation

<sup>2</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Delegatskaya st., 20, bldng. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

Lichen planus (LP) is an autoimmune disorder which is characterized by long lasting, recurrent course of a disease and by poor response to treatment (including systemic corticosteroids and cytostatics). Cutaneous and mucosal LP may present in atypical forms, several can transform to cancer with statistical confidence. Earlier, we have confirmed high clinical efficacy of photopheresis — method of adoptive immunotherapy in treatment of patients with typical LP. **Target:** research of clinical efficacy of photopheresis in complex treatment of atypical forms of cutaneous and mucosal LP. **Materials and methods.** There had been carried out a study of the clinical and immunological efficacy in two groups of patients: patients receiving complex therapy, which includes photopheresis with routine therapy (delagil, doxycycline and topical corticosteroids (I groupe — 23 patients) and receiving complex therapy, which includes photopheresis with single injection of methotrexate in dose of 10 mg with routine therapy (II groupe — 18 patients). **Results.** In I group of patients immunological disorders were similar with results of earlier immunological studies in patients with typical LP, among them increase in the number of CD16<sup>+</sup>-cells. In the II groupe immunological disorders were characterized by the rise of amount and activity of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-lymphocytes.

The high efficacy of Group I patient treatment was accompanied by the restoration of their tolerance to the skin antigenic structures, while maintaining the possibility for transendothelial migration of CD16<sup>+</sup> cells. The effect of the treatment in Group II patients was also pronounced; however, due to the use of methotrexate, no normalization of the patients' immune parameters was observed. **Conclusion.** The data obtained confirms the high clinical efficacy of photopheresis in both groups of patients and its pathogenic validity in patients suffering from atypical lichen ruber planus.

**Keywords:** atypical lichen planus, immunological disorders, photopheresis, methotrexate

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Molochkova Yu. V., Kil'dyushevskij A. V., Perlamutrov Yu. N., Glazkov A. A., Molochkov V. A. The pathogenetic substantiation of efficiency of photopheresis in atypical variants of lichen planus. Vestnik Dermatologii i Venereologii. 2018;94(1):51–59. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-51-59

## Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) — частый воспалительный дерматоз, патогенез которого связан с аутоиммунным разрушением Т-клетками базальных кератиноцитов, измененных вирусными, лекарственными агентами или другими аллергенами [1].

Однако в работах, посвященных иммунопатогенезу КПЛ, редко учитывается стадия болезни, а также типичный или атипичный характер патологического процесса.

По нашим данным, в подострой стадии типичного КПЛ иммунные нарушения характеризуются патологической агрессией со стороны аутореактивных CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, в хронической — преимущественно активированными CD16<sup>+</sup>-клетками [2].

Исходя из особенностей, нами был разработан метод лечения подострого и хронического распространенного типичного КПЛ методом адаптивной иммунотерапии — фотоферезом (ФФ), с успехом применяемым с середины 1980-х гг. при Т-клеточной лимфоме кожи, а позже — при КПЛ-подобной реакции «трансплантат против хозяина» и целом ряде аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, вульгарная пузырчатка, системная склеродермия), связанных с нарушением со стороны Т-лимфоцитов [3–7].

ФФ основан на лейкоферезе, облучении УФ-А мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных после приема внутрь 8-метоксипсоралена (8-МОП) и последующей их реинфузии пациенту [8].

Предполагается, что эффект ФФ связан с формированием антиклонотипического иммунного ответа против патогенных клонов Т-клеточных популяций на основе индукции апоптоза патогенных Т-клеток и активации антигенпрезентирующих клеток [9].

По нашим данным, выраженная клиническая эффективность ФФ при типичном подостром КПЛ основана на его способности к восстановлению естественных механизмов иммунного ответа за счет снижения возможности для трансэндотелиальной миграции активированных CD8<sup>+</sup>-клеток благодаря существенному уменьшению экспрессии на них интегриновой молекулы адгезии CD11b<sup>+</sup>, а при хроническом — к уменьшению количества и активности CD16<sup>+</sup>-клеток [10].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности ФФ на фоне стандартной терапии (делагиллом, доксициклином и кортикостероидными мазями) при атипичном распространенном КПЛ кожи (I группа) и ФФ в сочетании с метотрексатом на фоне стандартной терапии при атипичном распространенном КПЛ кожи и слизистых оболочек полости рта (II группа).

## Материалы и методы

I группа включала 23 пациента (пигментная форма — у 10, гипертрофическая — у 8, атрофическая — у 4, синдром перекрытия атипичного КПЛ и дискоидной красной волчанки (overlap-синдром) — у 1), в том числе 8 мужчин и 15 женщин в возрасте от 34 до 66 лет (в среднем  $52,13 \pm 10,22$  года) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 25 лет (медиана 9 месяцев) в 13 случаях продолжительность заболевания не превышала 1 года, в 4 — варьировала от 2 до 3 лет; в 6 случаях процесс носил затяжное (от 14 до 25 лет), рецидивирующее течение. Из сопутствующих заболеваний у больных этой группы важно отметить наличие язвенной болезни желудка

в 2 случаях, сахарного диабета и аутоиммунного тиреоидита у 1 больного (табл. 1).

Таблица 1. Сопутствующие заболевания у пациентов I и II групп  
Table 1. Concomitant diseases in Group I and II patients

Нозологическая форма	Поражение кожи (n = 23)	Поражение кожи и слизистых оболочек (n = 18)
Гипертоническая болезнь	4	6
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	4
Желчнокаменная болезнь	3	—
Бронхиальная астма	—	1
Ревматоидный артрит	—	1
Вирус гепатита С	—	1
Пиелонефрит	—	2
Онкологические заболевания	—	2
Аутоиммунный тиреоидит	1	5
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	1	3
Красная волчанка	1	—
Кольцевидная гранулема	—	1
Узловатая эритема	—	1
Астено-невротическое состояние	7	10
Болезни лор-органов	3	3
Миома матки	1	3
Эндометриоз	—	3

II группа включала 18 пациентов (гипертрофическая форма — у 7, пигментная — у 6, атрофическая — у 4, фолликулярная — у 1; поражение слизистой оболочки полости рта характеризовалось гипертрофической формой — в 8, эрозивно-язвенной — в 5, экссудативно-гиперемической — в 3, сетчатой — в 2 случаях); слизистые оболочки половых органов были поражены в 10 случаях (в 3 носили эрозивный, в 7 — сетчатый характер). Среди этих больных были 9 мужчин и 9 женщин в возрасте от 23 до 66 лет (в среднем  $46,56 \pm 12,68$  года), с длительностью заболевания от 6 месяцев до 30 лет (медиана 12 месяцев). В 5 случаях продолжительность заболевания не превышала 1 года, у 7 она варьировала от 1 до 3 лет из них, в 6 случаях процесс носил затяжной (от 7 до 30 лет), в 9 — рецидивирующий характер. Больные этой группы имели большую частоту сопутствующей соматической патологии, включая язвенную болезнь желудка (4 случая), аутоиммунный тиреоидит (5), сахарный диабет — (4), гинекологическую патологию (7), пиелонефрит (2), висцеральная онкологическая патология (2) (табл. 1).

Изучение иммунного статуса у пациентов обеих групп проводилось до и через 7–10 дней после ФФ.

**Экспрессия антигенов на лимфоцитах** определялась методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson) с использованием панели моноклональных антител (Beckman Coulter) с реактогенной направленностью против большого спектра дифференцировочных антигенов, маркеров активации и адгезии: CD3, CD4, CD8, CD16, CD11b, HLA-DR, CD25.

**Методика ФФ**

Выделение мононуклеарных клеток проводилось с помощью клеточного сепаратора Haemonetics MCS+ (USA) по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделялось около 50 мл концентрата мононуклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9%-ном растворе хлористого натрия, доводя общий объем до 200,0 мл. Клеточная суспензия подвергалась ультрафиолетовому воздействию на аппарате УФО «Юлия» при длине волны 380–420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8–1,2 Дж/см<sup>2</sup>. В качестве фотосенсибилизатора использовался отечественный препарат аммифуриин в дозе 0,6 мг/кг, который пациент принимал внутрь за 2 часа до процедуры. После воздействия УФ-облучением клеточная суспензия реинфузировалась в течение 30 минут [11].

Процедура проводилась через 1–2 дня, курс лечения включал 4 процедуры.

Для описания количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ) либо медианы и квартили (Me [LQ; UQ]), если распределение переменной отличалось от нормального. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнение двух независимых групп проводили с помощью критериев Стьюдента (нормальное распределение) и Манна — Уитни (распределение, отличное от нормального). Сравнение двух зависимых групп проводили с помощью критериев Стьюдента для зависимых выборок (нормальное распределение) и Вилкоксона (распределение, отличное от нормального). Для анализа взаимосвязи двух количественных переменных проводили анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (с расчетом статистической значимости различий коэффициентов между группами). Статистически значимым признавали уровень  $p < 0,05$ . Анализ проводился с использованием программы Statistica 13.2 (Dell inc., USA).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Как видно из рис. 1, до лечения у пациентов I группы отмечалось статистически значимое увеличение количества эффекторных CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (0,53 [0,37; 0,68] 10<sup>9</sup>/л;) клеток по сравнению со здоровыми донорами (0,32 ± 0,07 10<sup>9</sup>/л,  $p < 0,01$ ).

Отмеченная в этой группе статистически значимая корреляционная зависимость CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> с активационным антигеном CD38<sup>+</sup> ( $r = 0,54, p < 0,05$ ) свидетельствовала о высокой активности этих клеток. Высокая степень корреляции активированных CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-лимфоцитов с интегриновой молекулой адгезии CD11b<sup>+</sup> ( $r = 0,74, p < 0,05$ ) свидетельствовала о возможности трансэндотелиального перемещения CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> с последующим взаимодействием их с клетками-мишенями (кератиноидами), на что указывала высокая корреляция этих клеток с молекулами межклеточной адгезии CD50<sup>+</sup> ( $r = 0,61, p < 0,05$ ).

О высоком апоптотическом потенциале CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-лимфоцитов свидетельствовала их выраженная корреляция с молекулой CD95<sup>+</sup> ( $r = 0,54, p < 0,05$ ).

Количество естественных киллерных клеток (CD16<sup>+</sup>) (0,55 [0,44; 0,66] 10<sup>9</sup>/л) было существенно выше нормы (0,24 ± 0,06 10<sup>9</sup>/л,  $p < 0,01$ ). На патологическую активность этих клеток указывало наличие на их поверхности активационных молекул CD38<sup>+</sup>, о чем свидетельствовала высокая степень корреляционной зависимости между CD38<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> ( $r = 0,69, p < 0,05$ ). Естественные киллерные клетки также имели возможность осуществлять трансэндотелиальную миграцию благодаря присутствию на них интегриновой молекулы адгезии CD11b<sup>+</sup>, на что указывал статистически значимый высокий коэффициент корреляции между CD11b<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> ( $r = 0,51, p < 0,05$ ), с последующим взаимодействием с кератиноцитами через молекулы межклеточной адгезии CD50<sup>+</sup> ( $r = 0,76, p < 0,05$ ) и их лигандом на кератиноцитах CD54<sup>+</sup>. Киллинг кератиноцитов естественными киллерными клетками осуществлялся за счет молекул, относящихся к классу КИР (киллерный иммуноглобулиновый рецептор).

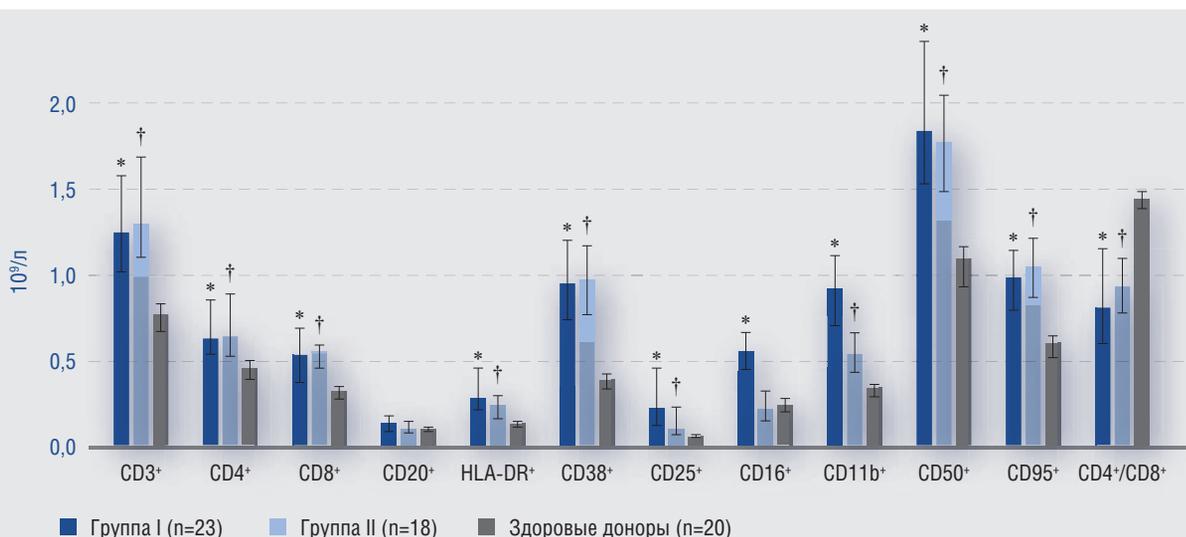


Рис. 1. Иммунологические показатели больных I и II групп до лечения  
 \* —  $p < 0,01$  сравнение групп здоровых доноров и больных I группы до лечения, критерий Стьюдента для независимых выборок или критерий Манна–Уитни (для распределения отличного от нормального).  
 † —  $p < 0,01$  сравнение групп здоровых доноров и больных II группы до лечения, критерий Стьюдента для независимых выборок или критерий Манна–Уитни (для распределения отличного от нормального).

Fig. 1. Immunological indicators in Group I and II patients before treatment  
 \* —  $p < 0,01$  comparison between the groups of healthy donors and Group I patients before treatment, independent sample Student's T- or Mann–Whitney U-test (for distribution different from normal).  
 † —  $p < 0,01$  comparison between the groups of healthy donors and Group II patients before treatment, independent sample Student's T- or Mann–Whitney U-test (for distribution different from normal).

Таким образом, иммунные нарушения при атипичном распространенном КПЛ кожи по целому ряду характеристик были сходны с таковыми при распространенном типичном хроническом КПЛ, в частности это касалось повышения уровня CD16<sup>+</sup>-клеток [12].

Процедуру ФФ все больные переносили удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов не было.

В результате лечения у всех пациентов отмечалось исчезновение зуда, полный регресс высыпаний имел место в 17 (73,9 %) случаях (у 13 больных с исходом во вторичную гиперпигментацию, у 4 — в очаги атрофии), в 6 (22,1 %) регресс высыпаний был частичным с существенным уменьшением зуда и уплощением высыпаний.

После лечения у пациентов этой группы отмечалась тенденция к снижению количества CD3<sup>+</sup>-CD8<sup>+</sup> (0,43 [0,39; 0,53] 10<sup>9</sup>/л) (рис. 2), а также значительное уменьшение их активности, о чем свидетельствовало статистически значимое снижение корреляции CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> с CD38 ( $r = 0,40$ ,  $p > 0,05$ ). И хотя способность CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> осуществлять трансэндотелиальную миграцию сохранилась, однако существенно снизилась их возможность взаимодействовать с кератиноцитами, о чем свидетельствует снижение коэффициента корреляции CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> с CD50<sup>+</sup> ( $r = 0,28$ ,  $p > 0,05$ ). Кроме того, отсутствие корреляционной зависимости CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> с CD95<sup>+</sup> ( $r = 0,28$ ,  $p > 0,05$ ) (табл. 2) указывало на уменьшение их проапоптотического потенциала в отношении кератиноцитов.

После лечения также отмечалась тенденция к снижению количества естественных киллерных клеток (0,46 [0,27; 0,85] 10<sup>9</sup>/л) (рис. 2), снизилась их патологическая активность, на что указывает снижение коэффициента корреляции с молекулами CD38<sup>+</sup> ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 2), сохранилась их способность к осуществлению нормальной трансэндотелиальной миграции и к взаимодействию с кератиноцитами, на что указывал сохраняющийся высокий коэффициент корреляции CD16<sup>+</sup> с CD11b<sup>+</sup> ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ) и с CD50<sup>+</sup> ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 2). Известно, что молекула межклеточной адгезии (CD11b<sup>+</sup>) в норме также присутствует на естественных киллерных клетках (CD16<sup>+</sup>) и участвует в осуществлении механизма перехода этих клеток в межклеточное пространство для обеспечения защитных функций, свойственных системе адаптивного иммунитета. После лечения с применением ФФ, несмотря на сохранение возможности трансэндотелиальной миграции, утрачивалась реактивность естественных киллерных клеток к соответствующим клеткам-мишеням за счет снижения экспрессии на них активационной молекулы CD38<sup>+</sup>.

Таким образом, ФФ при атипичном распространенном КПЛ кожи, так же как и при типичном хроническом КПЛ, способствовал восстановлению толерантности к собственным антигенным структурам кожи при сохранении способности для трансэндотелиальной миграции естественных киллерных клеток [13].

Таблица 2. Коэффициент корреляции Спирмена для молекулярной активности и адгезии на CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитах и CD16<sup>+</sup>-клетках у больных I группы до и после лечения  
Table 2. Spearman's rank correlation coefficient for the molecular activity and adhesion on CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-lymphocytes and CD16<sup>+</sup>-cells in Group I patients before and after treatment

Показатель	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>		CD16	
	до лечения (n = 23)	после лечения (n = 15)	до лечения (n = 23)	после лечения (n = 15)
CD38	<b>0,54*</b>	0,40	<b>0,69*</b>	0,55
CD11b	<b>0,74*</b>	<b>0,56*</b>	<b>0,51*</b>	0,53
CD50	<b>0,61*</b>	0,28	<b>0,76*</b>	0,68
CD95	<b>0,54*</b>	0,28	<b>0,68*</b>	0,46

\*  $p < 0,05$  — статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена. \*  $p < 0,05$  — statistical significance of Spearman's correlation coefficient.

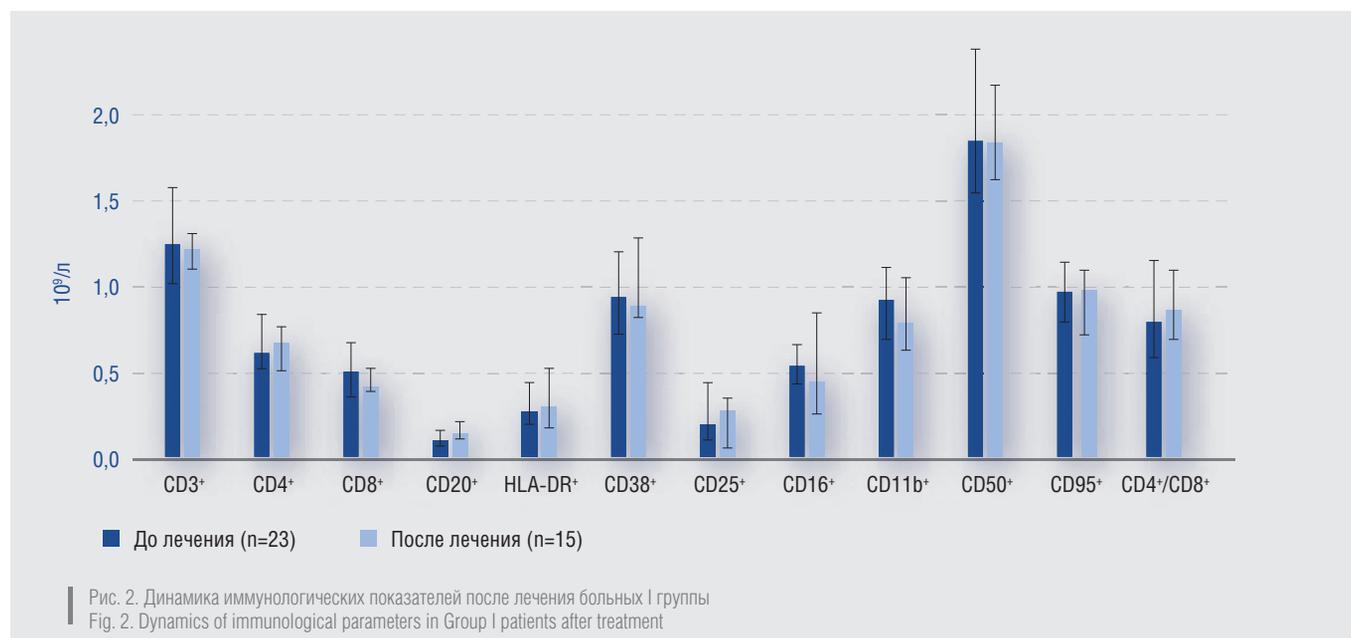


Рис. 2. Динамика иммунологических показателей после лечения больных I группы  
Fig. 2. Dynamics of immunological parameters in Group I patients after treatment

У больных II группы до лечения также отмечалось статистически значимое увеличение количества CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> ( $0,54 \pm 0,19 \cdot 10^9/\text{л}$ ;) клеток по сравнению с показателями у здоровых доноров ( $0,32 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ ) (табл. 3, рис. 1). Цитолитические лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> в этой группе также характеризовались высокой активностью, о чем свидетельствовала высокая степень их корреляции с молекулой CD38<sup>+</sup> ( $r = 0,51, p < 0,05$ ), и возможностью к трансэндотелиальному перемещению, на что указывала корреляционная зависимость с CD11b<sup>+</sup> ( $r = 0,68, p < 0,05$ ) (табл. 4). Корреляционная зависимость этих цитолитических клеток с молекулой межклеточной адгезии CD54<sup>+</sup> ( $r = 0,68, p < 0,05$ ) свидетельствовала о возможности этих клеток осуществлять взаимодействие со своим лигандом CD54<sup>+</sup> на кератиноцитах, индуцируя в них процессы апоптоза.

Таблица 3. Корреляция молекулярной активности и адгезии на CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-лимфоцитах у больных I и II групп до лечения  
Table 3. Correlation of the molecular activity and adhesion on CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-lymphocytes in Group I and II patients before treatment

Показатель	Абсолютное значение показателей ( $10^9/\text{л}$ ) и коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ )	
	I группа ( $n = 23$ )	II группа ( $n = 18$ )
CD38	<b>0,95 [0,74; 1,20], <math>r = 0,54^*</math></b>	<b>0,97 [0,77; 1,17], <math>r = 0,51^*</math></b>
CD11b	<b>0,92 [0,70; 1,12], <math>r = 0,74^*</math></b>	<b>0,53 [0,42; 0,66], <math>r = 0,68^{**}</math></b>
CD50	<b>1,85 [1,54; 2,38], <math>r = 0,61^*</math></b>	<b>1,79 [1,49; 2,06], <math>r = 0,68^*</math></b>
CD95	<b>0,98 [0,80; 1,14], <math>r = 0,54^*</math></b>	<b>1,04 [0,87; 1,22], <math>r = 0,57^*</math></b>

\*  $p < 0,05$  — статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена; +  $p < 0,05$  — сравнение коэффициентов корреляции в двух группах (модуль Difference tests в программе Statistica 12).  
\*  $p < 0,05$  — statistical significance of Spearman's correlation coefficient; +  $p < 0,05$  — comparison of the correlation coefficients for two groups (using the module "Difference tests" in Statistica 12).

Таблица 4. Коэффициент корреляции Спирмена для молекулярной активности и адгезии на CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-лимфоцитах и CD16<sup>+</sup>-клетках у больных с атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых (II группа) до и после лечения  
Table 4. Spearman's rank correlation coefficient for the molecular activity and adhesion on CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-lymphocytes and CD16<sup>+</sup>-cells in patients suffering from the atypical lichen ruber planus of skin and mucosa (Group II) before and after treatment

Показатель	CD8 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup>		CD16	
	до лечения ( $n = 18$ )	после лечения ( $n = 13$ )	до лечения ( $n = 18$ )	после лечения ( $n = 13$ )
CD38	<b>0,51*</b>	0,47	0,28	0,26
CD11b	<b>0,68*</b>	0,36	0,49*	0,55
CD50	0,68*	0,59*	0,47	0,25
CD95	0,57*	0,67*	0,42	0,32

\*  $p < 0,05$  — статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена. \*  $p < 0,05$  — statistical significance of Spearman's correlation coefficient.

Количество естественных киллеров CD16<sup>+</sup> в этой группе составляло  $0,25 \pm 0,14 \cdot 10^9/\text{л}$ , что не отличалось от показателей здоровых доноров ( $0,24 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ ) (рис. 1). Естественные киллерные клетки у этих пациентов, в отличие от I группы не имели повышенной патологической активности и повышенного уровня межклеточного взаимодействия, как в I группе, которое осуществлялось через молекулы CD50<sup>+</sup> (табл. 5). Тем не менее возможности для трансэндотелиальной миграции этих клеток сохранялись, о чем свидетельствовал статистически значимый коэффициент корреляции CD16<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup> ( $r = 0,49, p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 5. Корреляция молекулярной активности и адгезии на CD16<sup>+</sup>-клетках у больных I и II групп до лечения  
Table 5. Correlation of molecular activity and adhesion on CD16<sup>+</sup>-cells in Group I and II patients before treatment

Показатель	Абсолютное значение показателей ( $10^9/\text{л}$ ) и коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ )	
	I группа ( $n = 23$ )	II группа ( $n = 18$ )
CD38	<b>0,95 [0,74; 1,20], <math>r = 0,69^*</math></b>	0,97 [0,77; 1,17], $r = 0,28$
CD11b	<b>0,92 [0,70; 1,12], <math>r = 0,51^*</math></b>	<b>0,53 [0,42; 0,66], <math>r = 0,49^{**}</math></b>
CD50	<b>1,85 [1,54; 2,38], <math>r = 0,76^*</math></b>	1,79 [1,49; 2,06], $r = 0,47$

\*  $p < 0,05$  — статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена; +  $p < 0,05$  — сравнение коэффициентов корреляции в двух группах (модуль Difference tests в программе Statistica 12).  
\*  $p < 0,05$  — statistical significance of Spearman's correlation coefficient; +  $p < 0,05$  — comparison of the correlation coefficients for two groups (using the module "Difference tests" in Statistica 12).

Более существенная выраженность иммунных нарушений во II группе, по сравнению с I группой, по-видимому, была связана с процессом истощения и блокирования активационных механизмов, необходимых для купирования воспалительного процесса в условиях более длительного, нередко рецидивирующего течения КПЛ и большей частоты тяжелых сопутствующих заболеваний у пациентов II группы.

Исходя из наличия в этой группе поражений кожи и слизистых оболочек, высокую резистентность их к проводимой терапии кортикостероидными и цитостатическими препаратами, пациенты этой группы наряду с ФФ получали однократную внутримышечную инъекцию метотрексата в дозе 10 мг.

Комбинированное лечение с применением ФФ и метотрексата все больные переносили удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов не было.

У всех пациентов после лечения отмечалось исчезновение зуда, в 15 (83,4 %) случаях наступил полный регресс высыпаний (у 10 больных с исходом во вторичную гиперпигментацию, у 4 — в очаги атрофии, у одного пациента развилась псевдопелада Брока) (рис. 4–7), в 3 (16,6 %) — частичный регресс элементов в виде уменьшения интенсивности зуда, и уплощения высыпаний с выраженной тенденцией к заживлению язв и эпителизации эрозивных очагов в полости рта (рис. 8, 9).

После такого комплексного лечения с применением ФФ и метотрексата количество сывороточных CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> практически не изменилось ( $0,57 \pm 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$ ) (рис. 3), однако значительно уменьшился их активационный

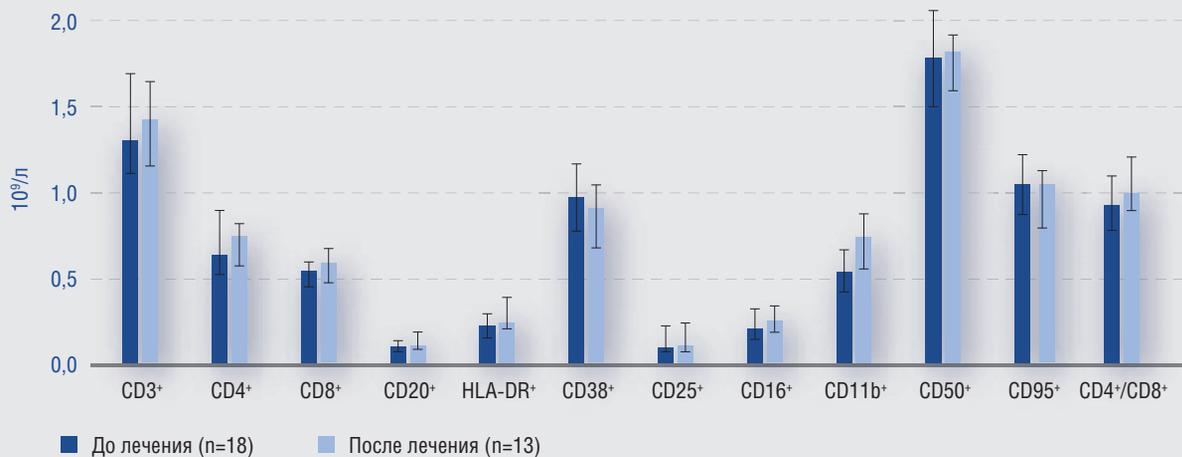


Рис. 3. Динамика иммунологических показателей после лечения больных II группы  
 Fig. 3. Dynamics of immunological parameters in Group II patients after treatment



Рис. 4. Гипертрофические высыпания красного плоского лишая на коже левой голени до лечения  
 Fig. 4. Hypertrophic rash of lichen ruber planus on the skin of the left tibia before treatment



Рис. 5. Полный регресс гипертрофических высыпаний с исходом во вторичную гиперпигментацию через 2 недели после начала лечения  
 Fig. 5. Complete regression of the hypertrophic rash with an outcome into secondary hyperpigmentation following 2 weeks of treatment



Рис. 6. Пигментные высыпания красного плоского лишая на коже в складке  
 Fig. 6. Pigmented rash of lichen ruber planus in the fold of the skin



Рис. 7. Полный регресс высыпаний с исходом в атрофию  
 Fig. 7. Complete regression of the rash with an outcome into atrophy



Рис. 8. Множественные эрозивные высыпания на слизистой оболочке полости рта, в области неба  
Fig. 8. Multiple erosive eruptions in the oral mucosa, in the palate



Рис. 9. Выраженная тенденция к заживлению эрозий на небе через 2 недели после начала лечения  
Fig. 9. Signs of erosion healing in the palate following 2 weeks of treatment

потенциал, о чем свидетельствовало снижение их корреляционного взаимодействия с CD38<sup>+</sup> ( $r = 0,47, p > 0,05$ ).

Уровень естественных киллерных клеток после лечения также существенно не менялся (0,25 [0,19; 0,33] 10<sup>9</sup>/л) (рис. 3), хотя способность их к трансэндотелиальной миграции снизилась, на что указывало уменьшение коэффициента корреляции CD16<sup>+</sup> с CD11b ( $r = 0,55, p < 0,05$ ). В то же время сохраняющаяся корреляция указывала на сохранение свойственной киллерным клеткам возможности поддержания иммунологического надзора за патогенной микрофлорой полости рта.

Отсутствие столь выраженной нормализации иммунного статуса после применения ФФ и метотрексата во II группе, как это имело место после применения ФФ в лечении пациентов I группы, могло быть обусловлено

большим количеством сопутствующих заболеваний и применением наряду с ФФ цитостатического препарата метотрексата, обладающего выраженным иммуносупрессивным действием.

#### Заключение

Таким образом, ФФ при атипичном распространенном КПЛ кожи эффективен и патогенетически обоснован. Использование же его в комплексе с метотрексатом при атипичном КПЛ кожи и слизистых оболочек полости рта хотя клинически эффективно, но не сопровождается выраженной нормализацией свойственных таким большим иммунных нарушений.

Исследования по поиску более эффективных подходов к лечению атипичного КПЛ продолжается. ■

### Литература/References

1. Караулов А. В., Быков С. А., Быков А. С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: БИНОМ-Пресс, 2012. 326 с. [Karaulov A. V., Bykov S. A., Bykov A. S. Immunology, Microbiology and immunopathology in the skin. Moscow: BINOM-Press, 2012. 326.]
2. Молочкова Ю. В. Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. [Molochkova Ju. V. Lichen planus and lichenoid dermatoses. M.: GEOTAR-Media, 2016. 200.]
3. Молочков В. А., Лезвинская Е. М., Ларина Н. К. Заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в Московской области и пути совершенствования лечебно-диагностической помощи больным. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000;(4):12–17. [Molochkov V. A., Lezvinskaja E. M., Larina N. K. Morbidity of malignant skin lymphomas in Moscow region and ways of improvement of diagnostic and treatment tactics. The Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2000;(4):12–17.]
4. Brown T. J., Gentry C., Hammer S. T., Hwang C. S., Vusirikala M., Patel P. A., Matevosyan K., Tujios S. R., Mufti A. R., Collins R. H. Novel Application of Extracorporeal Photopheresis as Treatment of Graft-versus-Host Disease Following Liver Transplantation. ACG Case Rep J 2017 Mar 29;4:e48.
5. Молочков В. А., Якубовская Е. С., Кильдюшевский А. В., Карзанов О. В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе и псориатическом артрите. Альманах клинической медицины. 2016;(44):18–27. [Molochkov V. A., Jakubovskaja E. S., Kil'djushevskij A. V., Karzanov O. V. Extracorporeal photochemotherapy in treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Almanac of Clinical Medicine. 2016;(44):18–27.]
6. Papp G., Horvath I. F., Gyimesi E., Barath S., Vegh J., Szodoray P., Zeher M. The assessment of immune-regulatory effects of extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: a long-term follow-up study. Immunol. Res. 2016 Apr;64(2):404–411.
7. Alfred A., Taylor P. C., Dignan F., El-Ghariani K., Griffin J., Gennery A. R., Bonney D., Das-Gupta E., Lawson S., Malladi R. K., Douglas K. W., Maher T., Guest J., Hartlett L., Fisher A. J., Child F., Scarisbrick J. J. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. Br J Haematol. 2017 Apr;177(2):287–310.
8. Kuzmina Z., Stroncek D., Pavletic S. Z. Extracorporeal photopheresis as a therapy for autoimmune diseases. J Clin Apher. 2015 Aug;30(4):224–237.
9. Rook A. H., Suchin K. R., Kao D. M., Yoo E. K., Macey W. H., DeNardo B. J., Bromely P. G., Geng Y., Junkins-Hopkins J. M., Lessin S. R. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 1999 Sep;4(1):85–90.
10. Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Карзанов О.В., Молочкова Ю.В. К обоснованию фотофереза при распространенном красном

поском. Клиническая дерматология и венерология 2013;(5):61–64. [Kil'djushevskij A. V., Molochkov V. A., Karzanov O. V., Molochkova Ju. V. Reason of the use of photopheresis in widespread lichen planus. Clinical dermatology and Venerology. 2013;(5):61–64.]

11. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Молочков А.В. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ, 2014. 125 с. [Molochkov V. A., Kildushevsky V. A., Molochkov A. V. Photopheresis in dermatovenerology. M: BINOM, 2014. 125.]

12. Караулов А. В., Кильдюшевский А. В., Молочкова Ю. В. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014;(2):91–98. [Karaulov

A. V., Kil'djushevskij A. V., Molochkova Ju. V. Clinical and immunological aspects in pathogenesis of the lichen planus. Immunopathology, allergology, infectology. 2014;(2):91–98.]

13. Кильдюшевский А. В., Караулов А. В., Молочкова Ю. В. Клинико-иммунологическая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии красного плоского лишая. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014;(3):14–20. [Kil'djushevskij A. V., Karaulov A. V., Molochkova Ju. V. Clinical and immunological efficiency of extracorporeal photochemotherapy in lichen planus. Immunopathology, allergology, infectology 2014;(3):14–20.]

### **Информация об авторах**

**Юлия Владимировна Молочкова** — к.м.н., научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского; e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

**Александр Вадимович Кильдюшевский** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского

**Юрий Николаевич Перламутров** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Алексей Андреевич Глазков** — младший научный сотрудник отдела планирования, координации и внедрения научных исследований Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского

**Владимир Алексеевич Молочков** — д.м.н., профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского

### **Information about the authors**

**Yuliya V. Molochkova** — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Dermatovenereology and Dermatoonology Department, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

**Aleksandr V. Kil'djushevskij** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, Department of Surgical Hemocorrection and Detoxification, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute

**Yury N. Perlamutrov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Aleksej A. Glazkov** — Research Assistant, Department of Planning, Coordination and Implementation of Scientific Research, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute

**Vladimir A. Molochkov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Dermatovenereology and Dermatoonology Department, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute