



Клиническая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при красной волчанке

Молочков А.В. • Кильдюшевский А.В. • Карзанов О.В. • Багапш Л.С.

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной, учебной и международной работе¹

Кильдюшевский Александр Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Багапш Лиана Сергеевна – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 119620, г. Москва, ул. Волынская, 3–209, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: liana-bagapsh@mail.ru

Цель – изучение клинической эффективности экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) при лечении красной волчанки.

Материал и методы. Тщательное клиническое обследование проведено 30 пациентам, из которых 16 получали лечение с применением ЭФХТ (основная группа), 14 – рутинную терапию (группа контроля).

ЭФХТ проводили по следующей методике: за 1,5–2 часа до процедуры больной принимал 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг. Затем больные подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на сепараторе клеток крови Haemonetics MCS+ по соответствующему протоколу. Клеточную суспензию подвергали облучению ультрафиолетовым светом А ($\lambda = 320\text{--}400$ нм) на облучателе крови

«Юлия» согласно прилагаемой инструкции со скоростью 10–15 мл/мин в течение 30 минут и реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день.

Результаты. Положительный эффект в виде регресса высыпаний был получен у 14 (46,7%) больных после 3 курсов ЭФХТ. В последующем пациенты получали поддерживающие курсы ЭФХТ 2–3 раза в год.

Заключение. Использование ЭФХТ в лечении красной волчанки высокоэффективно. На основании данных иммунологических исследований можно говорить о патогенетической направленности метода ЭФХТ.

Ключевые слова: красная волчанка, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез, хлорохил.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Красная волчанка – заболевание, относящееся к группе диффузных болезней соединительной ткани неизвестной этиологии. В ее развитии определенную роль играют хроническая очаговая (чаще стрептококковая) инфекция, генетическая предрасположенность, нейроэндокринные нарушения, переохлаждение, инсоляция, лекарственная

непереносимость, способствующие развитию аутоиммунного процесса. При этом образуются аутоантитела цитотоксического действия к клеткам крови, эндотелию сосудов и другие, включая органоспецифические, а также иммунные комплексы, содержащие иммуноглобулин G (IgG) и откладывающиеся в стенках мелких сосудов (в том числе кожи) и в зоне базальной

мембраны эпидермиса, что приводит к дезорганизации соединительной ткани и разрушению органов, особенно при системной форме красной волчанки [1].

Различают системную красную волчанку – с острым, подострым и хроническим течением – и локализованную кожную (дискоидную, диссеминированную и др.) [1]. При лечении этого заболевания применяют комплексную терапию глюкокортикостероидными гормонами, иммуносупрессивными и противомаларийными препаратами, которые обладают выраженными побочными эффектами и зачастую плохо переносятся больными.

В связи с недостаточной результативностью лечения красной волчанки наше внимание привлек метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ, фотоферез). Метод продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении не только лимфопролиферативных заболеваний кожи, но и ряда аутоиммунных дерматозов [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Данные литературы об эффективности ЭФХТ при красной волчанке немногочисленны и основаны на небольшом количестве наблюдений [7, 8, 9, 10].

Цель исследования – изучение клинической эффективности и патогенетической обоснованности применения ЭФХТ в комплексном лечении красной волчанки.

Материал и методы

Тяжесть и активность кожных форм красной волчанки оценивали по шкале активности и тяжести кожной красной волчанки (Cutaneous Lupus Activity and Severity Score – CLASS), представляющей собой модифицированную версию индекса активности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index – PASI) [11].

При определении активности заболевания учитывались эритема, шелушение и индурация, которые оценивались по четырехбалльной шкале («0 баллов» – признак отсутствует, «1 балл» – легкая степень выраженности признака, «2 балла» – умеренная, «3 балла» – тяжелая). Тяжесть заболевания определяли исходя из параметров распространенности процесса и степени рубцевания. Распространенность заболевания оценивали в баллах – от 1 до 5 в зависимости от площади поражения кожи: «1 балл» – поражение кожи менее 10%, «2 балла» – от 10 до 25%, «3 балла» – от 26 до 50%, «4 балла» – от 51 до 75%, «5 баллов» – от 76 до 100%. Выраженность рубцевания оценивали в диапазоне от 0 до 3 баллов: «0 баллов» – рубцевание отсутствует, «1 балл» – легкая степень

рубцевания, «2 балла» – умеренная, «3 балла» – тяжелая.

Балльная оценка CLASS рассчитывалась по формуле:

$$CLASS = \Sigma_A + \Sigma_T,$$

где Σ_A – сумма баллов, полученная при оценке активности, Σ_T – тяжести заболевания [2].

Под нашим наблюдением находились 30 больных с локализованной кожной формой волчанки, которые длительно получали терапию без выраженного эффекта. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, а также тяжести и длительности кожного процесса.

Основную группу составили 16 пациентов, получавших комплексное лечение с применением ЭФХТ. У 6 из них была диссеминированная форма красной волчанки, у 10 – дискоидная. Пациенты были в возрасте от 25 до 65 лет (в среднем – $44,7 \pm 20,3$ года). Женщин было 6 (средний возраст $44,3 \pm 20,7$ года), мужчин – 10 (средний возраст $40,4 \pm 21,7$ года). У 8 пациентов длительность заболевания не превышала 5 лет, у 6 она составляла от 5 до 10 лет, у 2 – более 10 лет. В среднем тяжесть и активность по CLASS составляла $8,75 \pm 4,25$ балла. У всех больных наблюдалось торпидное, устойчивое к проводимой терапии течение заболевания, сопровождавшееся частыми рецидивами. Трое из них (10%) ранее получали системную глюкокортикостероидную терапию.

Контрольную группу составили 14 пациентов со сходными клиническими характеристиками, получавшие рутинную терапию: противомаларийные препараты (хлорохин), витамины С и Р, седативные, антигистаминные и гипосенсибилизирующие средства, мази с глюкокортикостероидами. Больные этой группы были в возрасте от 24 до 70 лет (в среднем – $45,7 \pm 24,3$ года), женщин было 5 (средний возраст $50,4 \pm 26,4$), мужчин – 9 (средний возраст $43,2 \pm 10,8$).

Методика ЭФХТ заключалась в следующем: за 1,5–2 часа до процедуры больные принимали 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг. Затем они подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Haemonetics MCS+ по протоколу. Клетки выделяли из 2000 мл крови, что составляло в среднем $6,2 \pm 0,8 \times 10^9$ клеток в 100 мл плазмы. Затем добавляли 100 мл физиологического раствора (NaCl). Гематокрит составлял не более 2%. Клеточную суспензию подвергали облучению ультрафиолетовым светом типа А ($\lambda = 320–400$ нм) на облучателе крови «Юлия» по прилагаемой инструкции со



скоростью 10–15 мл/мин в течение 30 минут и реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день.

Результаты и обсуждение

Положительный эффект различной степени выраженности был получен у каждого из 16 больных основной группы. Переносимость процедуры ЭФХТ была хорошей, побочных эффектов и осложнений не зарегистрировано. На 4–6-й день (в среднем $5,2 \pm 1,4$ дня) после ЭФХТ у 14 больных отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса: очаги побледнели, стали плоские, эритема уменьшилась. Инфильтрация и шелушение через 2 недели практически полностью разрешились, и на месте очагов остались участки депигментации и легкой атрофии. Балльная оценка CLASS в основной группе снизилась с $8,75 \pm 0,05$ до $2,25 \pm 0,15$.

В контрольной группе эффект от проводимой терапии был выражен заметно слабее: на 4–6-й день от начала лечения положительная клиническая динамика в виде уменьшения инфильтрации и эритемы отмечена только у 5 больных. Через 2 недели очаги уплостились, однако гиперемия сохранялась. В этой группе индекс CLASS уменьшился с $8,55 \pm 4,25$ до $6,45 \pm 0,05$.

Исследование иммунного статуса проводили дважды: за 1–3 дня до начала ЭФХТ и через 3–4 дня после последнего сеанса. При этом прямые корреляции Т-лимфоцитарного антигена CD7, экспрессированного на подавляющем большинстве Т-лимфоцитов, с CD45RA, а также с антигеном, ассоциированным с пролиферативной активностью CD71, свидетельствовали о повышенной пролиферации и активации функционально неподготовленных «наивных» Т-лимфоцитов, осуществляющих первичное распознавание чужеродного антигена. Выявленная корреляция CD11b (Mac-1) и CD7⁺CD45RA⁺ указывает на коэкспрессию интегриновой молекулы адгезии на «наивных» Т-лимфоцитах. Возможно, это способствовало перемоделированию морфологии Т-лимфоцитов с повышением их активности и способности к трансэндотелиальной миграции для взаимодействия с антигеном.

По нашим предварительным данным, иммунорегуляторный эффект ЭФХТ при красной волчанке связан с активацией цитолитической функции Т-лимфоцитов. Об этом же свидетельствует высокий коэффициент корреляции активационного антигена CD38 и киллерных Т-лимфоцитов (CD16), а также присутствие интегриновой



Рис. 1. Больной диссеминированной красной волчанкой с эритематозными очагами и рубцовой атрофией на волосистой части головы: А – до лечения, Б – после лечения

молекулы адгезии Mac-1 (CD11b) на киллерных Т-лимфоцитах.

Приводим два клинических примера.

Наблюдение 1

Больной А. 36 лет (рис. 1). *Диагноз:* диссеминированная красная волчанка. Поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на наличие высыпаний на коже головы, лица, туловища, верхних конечностей. Болен с 2008 г., когда после солнечного ожога появились пятна красного цвета в височных областях и на подбородке. Постепенно пятна уплотнились и стали возвышаться над уровнем кожи, а затем покрылись чешуйками. К врачу не обращался. Через год после инсоляции появились новые высыпания на коже спины и плечах. В связи с этим был госпитализирован в МОНИКИ для дообследования и лечения.

До поступления в МОНИКИ получал хлорохин (Делагил) по 1 таблетке 2 раза в день внутрь, ксантинола никотинат 21 таблетку 2 раза в день внутрь, глюконат кальция 10% – 5,0 внутримышечно, тиосульфат натрия 30% – 10,0 внутривенно капельно через день, метилпреднизолон (Метипред) 4 таблетки в день внутрь, омепразол (Омес) 20 мг 2 раза в день внутрь, оротат калия 1 таблетку 2 раза в день внутрь, метилпреднизолон ацепонат (Адвантан) местно.

Состояние при поступлении: кожный процесс распространенный, подостровоспалительный, симметричный. Локализован в области волосистой части головы, на лице, туловище (спина, грудь, низ живота), верхних конечностях (плечи). На коже волосистой части головы, в височных областях и на подбородке имеются множественные бляшки диаметром от 0,4 до 17 см с участками рубцовой атрофии



Рис. 2. Больной дискоидной красной волчанкой с очагами гиперемии и инфильтрации на правой стороне лица: **А** – до лечения, **Б** – после лечения

в центре. Края бляшек гиперемированы, инфильтрированы, покрыты чешуйками. На коже лица, туловища, верхних конечностей – множественные бляшки, папулы и пятна ярко-розового цвета диаметром от 0,4 до 1,5 см.

При обследовании: анализ крови на реакцию Вассермана (RW), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и поверхностный антиген гепатита В (HbsAg) отрицательный. В общем анализе крови – лейкопения $6,7 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 60 мм/ч. Биохимический анализ крови, ревматологические пробы – в основном без патологии. Общий анализ мочи: кетоновых тела – $0 \pm 0,5$ ммоль/л, лейкоциты – 0–2 в поле зрения. Анализ крови (костного мозга) на клетки красной волчанки (LE-клетки): не обнаружены. Анализ мочи по Нечипоренко, по Зимницкому – в пределах нормы. Проба Реберга: креатинин в сыворотке 21 мкмоль/л, креатинин мочи 89×10^2 мкмоль/л, канальцевая реабсорбция 98,64%. Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 81 уд/мин, нормальное направление электрической оси сердца (ЭОС).

Получил лечение: 4 сеанса ЭФХТ (с 8-метоксипсораленом), пентоксифиллин (Трентал) 5 мл на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно через день, Хофитол – по 2 таблетки 3 раза в день внутрь, дипиридамол (Курантил) 75 мг 2 раза в день внутрь, метилпреднизолон (Метипред) 2 таблетки в день внутрь, омепразол (Омес) 40 мг в сутки внутрь, оротат калия по 1 таблетке 3 раза в день внутрь, калия и магния аспарагинат (Аспаркам) – по 1 таблетке 3 раза в день внутрь, метилпреднизолон ацепонат (Адвантан) в лекарственной форме мази – местно.

На фоне лечения отмечалось уменьшение инфильтрации, шелушения, очаги побледнели и стали плоские.

Наблюдение 2

Больной К. 44 лет (рис. 2). *Диагноз:* дискоидная красная волчанка. Болен около года, когда после посещения солярия и пребывания на солнце впервые заметил появление двух пятен розово-красного цвета на правой щеке. К врачу не обращался. В течение полутора месяцев очаги увеличивались в размере, появилось третье пятно над правой бровью. Лечился мазью Лостерин, без эффекта. В связи с этим был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МНИКИ для дообследования и лечения.

При поступлении: кожный процесс ограниченный, несимметричный, подостровоспалительный. Локализация – справа над бровью и в области скул. Представлен 2 папулами и бляшкой диаметром $1,5 \times 2$ см, резко отграниченными от окружающей здоровой ткани. Цвет высыпаний – буро-фиолетовый, форма округлая, поверхность гладкая с явлениями атрофии, консистенция мягкоэластическая, по периферии очагов – краевая буроватая пигментация. Субъективно беспокоит небольшой периодический зуд.

При обследовании: анализы крови на RW, ВИЧ, HbsAg отрицательные. Общий анализ крови: СОЭ – 10 мм/ч, в остальном без патологии. Анализ мочи: в основном без патологии. В биохимическом анализе крови: белок 79 г/л, креатинин 120 мкмоль/л, мелко- и крупномолекулярные циркулирующие иммунные комплексы – в основном без патологии, LE-клетки не обнаружены. Иммуноферментный анализ: антитела к дупсиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте 8,9 Ед/мл, антинуклеарный фактор отрицательный. ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 62 уд/мин, горизонтальное направление ЭОС. Диагноз подтвержден гистологически.

Получал лечение: 4 сеанса ЭФХТ, 8-метоксипсорален, кальция глюконат 10% – 10,0 внутримышечно через день, клемастин (Тавегил) 1,0 внутримышечно на ночь, лоратадин по 1 таблетке 1 раз в день внутрь, витамин С 1,0 внутримышечно, поливитамины (Аевит) 1 таблетку 2 раза в день внутрь, алклометазона дипропионат мазь (Афлодерм) 2 раза в день.

На 4-й день после фотофереза началось побледнение очагов поражения, которые через 2 недели практически полностью разрешились. На их месте остались участки депигментации и легкой атрофии. Через 2 недели после лечения отмечены: нормализация уровня $CD4^+$ -клеток (с 59 до 30%) и иммунорегуляторного индекса (с 2,8 до 1,6), устранение дисиммуноглобулинемии.

Полученные предварительные данные свидетельствуют о высокой эффективности и патогенетической обоснованности применения ЭФХТ в лечении дискоидной и диссеминированной красной волчанки. ☺



Литература (References)

- Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, ред. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 928 с. (Skripkin YuK, Butov YuS, editors. Clinical dermatovenereology. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 928 p. Russian).
- Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, Карзанов ОВ, Якубовская ЕС, Федулкина ВА. Клинико-иммунологические аспекты экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориазическом артрите. Терапевтический архив. 2012;(10): 69–74. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV, Karzanov OV, Yakubovskaya ES, Fedulkina VA. [Clinical and immunological aspects of extracorporeal photochemotherapy for psoriasis and psoriatic arthritis]. Terapevticheskiy arkhiv. 2012;(10):69–74. Russian).
- Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Карзанов ОВ. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008;(4):71–6. (Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Karzanov OV. [Changes in cellular immunity during extracorporeal photochemotherapy in patients with true pemphigus]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2008;(4):71–6. Russian).
- Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Карзанов ОВ, Закария Аль-Бау. Динамика межклеточных взаимодействий у больных atopическим дерматитом в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007;(6):20–6. (Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Karzanov OV, Zakariya Al'-Bau. [Changes in intercellular interactions in patients with atopical dermatitis during extracorporeal photochemotherapy]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2007;(6):20–6. Russian).
- Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Олшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1):4–10. (Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskiy AY, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. [Extracorporeal photopheresis-based adaptive immunotherapy for cutaneous T-cell lymphomas]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2010;(1): 4–10. Russian).
- Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, ред. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 152 с. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV, editors. Photopheresis in dermatovenereology. Moscow: BINOM; 2014. 152 p. Russian).
- Knobler RM, Graninger W, Lindmaier A, Trautinger F. Photopheresis for the treatment of lupus erythematosus. Preliminary observations. Ann NY Acad Sci. 1991;636:340–56.
- Boeckler P, Liu V, Lipsker D. Extracorporeal photopheresis in recalcitrant lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol. 2009;34(7):e295–6.
- Wollina U, Looks A. Extracorporeal photopheresis in cutaneous lupus erythematosus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;13(2): 127–30.
- Richard MA, Saadallah S, Lefevre P, Poullin P, Buscaylet S, Grob JJ. Extracorporeal photopheresis in therapy-refractory subacute lupus. Ann Dermatol Venereol. 2002;129(8–9):1023–6.
- Адашкевич ВП. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова / БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 352 с. (Adaskevich VP. Dermatological diagnostic indexes. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova / BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. 352 p. Russian).

Clinical efficacy of extra-corporeal photochemotherapy in systemic lupus erythematosus

Molochkov A.V. • Kil'dyushevskiy A.V. • Karzanov O.V. • Bagapsh L.S.

Molochkov Anton Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications¹

Kil'dyushevskiy Aleksandr Vadimovich – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Karzanov Oleg Valer'evich – PhD, Senior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Bagapsh Liana Sergeevna – Junior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹
✉ 3–209 Volynskaya ul., Moscow, 119620, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: liana-bagapsh@mail.ru

Aim: To assess clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and methods: 30 SLE patients were thoroughly examined. 16 of them received medical treatment and extracorporeal photochemotherapy (treatment group), 14 patients – routine therapy only (controls). Extracorporeal photochemotherapy involved administration of 8-methoxypsoralen 0.6 mg/kg 1.5–2 hours before the initiation of intermittent flow separation of mononuclear cells using Haemonetics MCS+ blood cells separator and corresponding protocol. Cell suspension was exposed to UV-radiation ($\lambda = 320–400$ nm) using blood irradiator Julia (10–15 ml/min)

during 30 minutes then re-infused. In total, 4 procedures were conducted every other day.

Results: After 3 courses of extracorporeal photochemotherapy, effect (reduced eruptions) was obtained in 14 patients (46.7%). Then, the patients underwent maintenance photochemotherapy 2–3 times a year.

Conclusion: Extracorporeal photochemotherapy was effective in the treatment of SLE. Immunological studies have demonstrated pathogenetic effects of extracorporeal photochemotherapy.

Key words: systemic lupus erythematosus, extracorporeal photochemotherapy, photopheresis, chloroquine.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation