

Сочетание геморрагической и язвенно-некротической форм полиморфного дермального ангиита на фоне биологической терапии у больной В-клеточной лимфомой

Муравьева Е.А.¹, Олисова О.Ю.¹, Никитин Е.А.²

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва;
²ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, 125284, г. Москва

Ангииты (васкулиты кожи) – дерматозы, в симптоматике которых первоначальным и ведущим звеном является неспецифическое воспаление стенок дермальных и гиподермальных кровеносных сосудов разного калибра. Наиболее значимыми в развитии заболевания являются инфекционные факторы и повышенная чувствительность к лекарственным средствам. В статье описан случай развития полиморфного дермального ангиита, сочетание геморрагической и язвенно-некротической форм на фоне приема препарата ритуксимаб у 53-летней женщины страдающей хроническим лимфолейкозом. После 5-го внутривенного введения ритуксимаба появились болезненные высыпания на коже обеих голеней. В течение нескольких дней наблюдалось прогрессирующее поражение, нарастание выраженной болезненности в пределах высыпаний. Ритуксимаб – синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов, его используют для лечения В-клеточных неходжкинских лимфом у взрослых, а также ревматоидного артрита.

Ключевые слова: полиморфный дермальный ангиит; ритуксимаб; хронический лимфолейкоз; системные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Муравьева Е.А., Олисова О.Ю., Никитин Е.А. Сочетание геморрагической и язвенно-некротической форм полиморфного дермального ангиита на фоне биологической терапии у больной В-клеточной лимфомой. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(3): 23-26.

A COMBINATION OF HEMORRHAGIC AND ULCERATIVE NECROTIC FORMS OF POLYMORPHIC DERMAL ANGIITIS IN A FEMALE PATIENT WITH B-CELL LYMPHOMA RECEIVING BIOLOGICAL THERAPY

Muravyova E.A.¹, Oliyova O.Yu.¹, Nikitin E.A.²

¹I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; ²S.P.Botkin Municipal Clinical Hospital Moscow, 125284, Moscow, Russia

Angiitis (skin vasculitis) is a dermatosis the key component of which is nonspecific inflammation of the dermal and hypodermal blood vessels of different diameters. Infection and drug hypersensitivity are the most significant factors triggering the disease development. This paper presents a case with polymorphic dermal angiitis – a combination of the hemorrhagic and ulcerative necrotic form, unfolding under conditions of rituximab therapy in a 53-year-old female patient with chronic lymphoid leukemia (CLL). Painful eruptions on the skin of both legs emerged after the 5th intravenous injection of rituximab. The skin process progressed during several days, the pain in the foci augmented. Rituximab is a drug based on synthetic (gene engineering) chimerical human/mouse monoclonal antibodies specific to CD20 antigen, detected on the surface of normal and malignant B lymphocytes. The drug is used in therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphomas in adult patients.

Key words: polymorphic dermal angiitis; rituximab; chronic lymphoid leukemia; systemic glucocorticosteroids.

Citation: Muravyova E.A., Oliyova O.Yu., Nikitin E.A. A combination of hemorrhagic and ulcerative necrotic forms of polymorphic dermal angiitis in a female patient with B-cell lymphoma receiving biological therapy. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(3): 23-26. (in Russian)

Ангииты (васкулиты кожи) – дерматозы, в клинической и патоморфологической симптоматике которых первоначальным и ведущим звеном является неспецифическое воспаление стенок дер-

мальных и гиподермальных кровеносных сосудов разного калибра [1]. Предполагаемые механизмы развития заболевания включают образование патогенных иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов, образование аутоантител (антитела к цитоплазме нейтрофилов и антитела к клеткам эндотелия сосудов), клеточный и молекулярный иммунный ответ, включающий образование цитокинов и молекул адгезии, формирование гранулемы, нарушение барьерной функции эндотелия в отношении инфекционных агентов, опухолей и токсинов [1, 2].

Сведения об авторах:

Муравьева Елена Александровна, аспирант (elene_mur@mail.ru); Олисова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, профессор; Никитин Евгений Александрович, доктор мед. наук.

Corresponding author:

Muraveva Elena. postgraduate (elene_mur@mail.ru).

Классификация ангиитов (васкулитов) кожи [5]

Клиническая форма	Синоним	Основные проявления
Дермальные ангииты		
Тип полиморфного дермального ангиита:	Синдром Гужеро–Дюперра; артериолит Рюитера; болезнь Гужеро–Рюитера; некротизирующий васкулит; лейкоцитокластический васкулит	–
уртикарный	Уртикарный васкулит	Воспалительные пятна, волдыри
геморрагический	Геморрагический васкулит; геморрагический лейкоцитокластический микробид Мишера–Шторка; анафилактичная пурпура Шенлейна–Геноха; геморрагический капилляротоксикоз	Петехии, отечная пурпура («пальпируемая» пурпура), экхимозы, геморрагические пузыри
папулонодулярный	Нодулярный дермальный аллергид Гужеро	Воспалительные узелки и бляшки, мелкие отечные узлы
папулонекротический	Некротический нодулярный дерматит Вертера–Дюмлинга	Воспалительные узелки с некрозом в центре, «штампованные» рубчики
пустулезно-язвенный	Язвенный дерматит; гангренозная пиодермия	Везикулопустулы, эрозии, язвы, рубцы
некротически-язвенный	Молниеносная пурпура	Геморрагические пузыри, геморрагический некроз, язвы, рубцы
полиморфный	Трехсимптомный синдром Гужеро–Дюперра; полиморфно-нодулярный тип артериолита Рюитера	Чаще сочетание волдырей, пурпуры и поверхностных мелких узлов. Возможно сочетание любых элементов
Тип хронического пигментного ангиита:	Геморрагически-пигментные дерматозы; пурпура болезнь Шамберга–Майокки	–
петехиальный	Стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга; болезнь Шамберга	Петехии, пятна гемосидероза
телеангиэктатический	Телеангиэктатическая пурпура Майокки	Петехии, телеангиэктазии, пятна гемосидероза
лихеноидный	Пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро–Блюма	Петехии, лихеноидные папулы, телеангиэктазии, пятна гемосидероза
экзематоидный	Экзематоидная пурпура Дукаса–Капенатакиса	Петехии, эритема, лихенификации, чешуекорочки, пятна гемосидероза
Дермо-гиподермальные ангииты		
Ливедоангиит	Кожная форма узелкового периартериита; некротизирующий васкулит; ливедо с узлами; ливедо с изъязвлениями	Ветвистое и сетчатое ливедо, узловатые уплотнения, геморрагические пятна, некрозы, язвы, рубцы
Гиподермальные ангииты		
Узловатый ангиит: острая узловатая эритема	–	Отечные ярко-красные узлы, артралгии, лихорадка
хроническая узловатая эритема	Узловатый васкулит	Рецидивирующие узлы без выраженных общих явлений
мигрирующая узловатая эритема	Вариабельный гиподермит Вилановы–Пиноля; мигрирующая узловатая эритема Бефверстедта; болезнь Вилановы	Асимметричный плоский узел, растущий по периферии и разрешающийся в центре
Узловато-язвенный ангиит	Нодулярный васкулит; нетуберкулезная индуративная эритема	Плотные узлы с изъязвлением, рубцы

Предполагают, что ангииты могут быть вызваны различными провоцирующими факторами. Наиболее значимыми в развитии заболевания являются инфекционные факторы и повышенная чувствительность к лекарственным средствам, в частности к антибиотикам, противотуберкулезным и антивирусным препаратам, сульфаниламидам и др. Нередко ангииты развиваются после вакцинации или специфической десенсибилизации. Полагают, что лекарственная гиперчувствительность может индуцировать не только доброкачественный кожный, но и системный некротизирующий ангиит. Кроме того, к провоцирующим факторам в развитии ангиитов относятся эндокринопатии (сахарный диабет, гиперкортицизм), хронические интоксикации, фотосенсибилизация, а также длительное переохлаждение или перегревание, длительное стояние на ногах, лимфостаз [2, 3].

В настоящее время насчитывают до 50 нозологических форм, относящихся к группе ангиитов кожи (АК), значительная часть которых имеет большое клиническое и патоморфологическое сходство, нередко граничащее с идентичностью, что следует иметь в виду при постановке того или иного диагноза [4]. Наиболее приемлема для практических целей рабочая классификация АК, разработанная О.Л. Ивановым (см. таблицу) [5].

Клинические проявления АК отличаются гетерогенностью вариантов и подтипов заболевания. Однако существует целый ряд общих признаков, объединяющих эту полиморфную группу дерматозов, такие как воспалительный характер изменений кожи, симметричность поражения, склонность высыпаний к отеку, кровоизлиянию, некрозу, полиморфизм высыпных элементов (обычно эволюционный), первич-

ная или преимущественная локализация на нижних конечностях (в первую очередь на голенях), наличие сопутствующих сосудистых, аллергических, ревматических, аутоиммунных и других системных заболеваний, нередка связь с предшествующей инфекцией или лекарственной непереносимостью, острое или периодически обостряющееся течение.

Полиморфный дермальный ангиит, характеризуется хроническим рецидивирующим течением и отличается многообразными морфологическими проявлениями. В зависимости от наличия тех или иных морфологических элементов высыпаний выделяют различные типы полиморфного дермального ангиита [3], в том числе геморрагический и язвенно-некротический.

Геморрагический тип дермального ангиита – наиболее распространенная форма заболевания. Самым ярким и типичным ее проявлением является так называемая пальпируемая пурпура в виде отечных геморрагических пятен различной величины, локализующихся обычно в области голени и тыла стоп. При дальнейшем нарастании воспалительных явлений на фоне сливной пурпуры и экхимозов могут формироваться геморрагические пузыри, оставляющие после вскрытия глубокие эрозии или язвы. Высыпаниям, как правило, сопутствует умеренный отек нижних конечностей. Геморрагические пятна могут появляться в области слизистой оболочки рта и зева [2, 5].

Язвенно-некротический тип является наиболее тяжелым вариантом дермального ангиита, начинается остро, иногда молниеносно и принимает затяжное течение (если процесс не заканчивается быстрым летальным исходом). В основе патогенеза лежит острый тромбоз воспаленных кровеносных сосудов, вследствие чего развивается инфаркт того или иного участка кожи, проявляющийся некрозом в виде обширного черного струпа. Образованию струпа может предшествовать обширное геморрагическое пятно или пузырь. Процесс обычно развивается в течение нескольких часов, сопровождается сильными болями и лихорадкой. Поражение чаще располагается на нижних конечностях и ягодицах. Течение заболевания хроническое, со склонностью к рецидивам [4, 5].

Наряду с типичными клиническими разновидностями АК встречаются более редкие и атипичные варианты, а также смешанные и переходные формы, сочетающие признаки двух и более разновидностей (например, ливедо-ангиит и уртикарный ангиит, узловатый и папулонекротический ангиит). При длительном течении заболевания возможна трансформация одного типа ангиита в другой [4].

В качестве примера приводим наблюдение клинического случая тяжелого полиморфного дермального ангиита.

Больная Н., 53 лет, жительница Казани, поступила в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 24.09.14 с жалобами на высыпания на коже голеней, правого бедра и правого плеча, сопровождающиеся болезненностью, чувством распирания и жжения, а также общую слабость и снижение работоспособности.

Сопутствующие заболевания: В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ), аутоиммунная гемолити-



Больная Н. Сочетание геморрагической и язвенно-некротической форм полиморфного дермального ангиита.
а – до лечения; б – на 15-е сутки терапии системными ГКС.

ческая анемия (диагноз установлен в Гематологическом научном центре – ГНЦ Минздрава России, Москва); хронический холецистит (ремиссия).

Было рекомендовано проведение монотерапии препаратом ритуксимаб (мабтера) в дозировке 375 мг/м² внутривенно 8 введений с частотой 1 раз в неделю. Лечение проводили по месту жительства в гематологическом отделении городской клинической больницы №16 Казани. После 4-го введения ритуксимаба у больной появились головноекружение, рвота, которые быстро купировались самостоятельно.

07.09.14 после 5-го введения ритуксимаба отметила появление болезненных высыпаний на коже обеих голеней. Через 3 дня на их месте образовались пузыри с плотной крышкой и геморрагическим содержимым, возникла выраженная болезненность в местах высыпаний, сопровождающаяся повышением температуры тела до 39°C. Обратилась к врачу-онкологу по месту жительства, который предположил диагноз «васкулит?» и направил к гематологу, который назначил преднизолон 30 мг в сутки и рекомендовал проконсультироваться больную у дерматолога.

24.09.14 пациентку проконсультировали в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова и с диагнозом геморрагическая и язвенно-некротическая форма полиморфного дермального ангиита токсического генеза направили в стационар для лечения. На момент поступления пациентка принимала преднизолон 30 мг/сут в течение 8 дней. На фоне терапии отмечалось прогрессирование патологического процесса в виде появления новых очагов на коже голеней, увеличения в диаметре имеющихся пузырей, нарастания выраженной болезненности в пределах высыпаний.

Объективно: процесс распространенный с поражением кожи обеих голеней, бедер, плеч и тыльной поверхности кистей (см. рисунок, а). Высыпания представлены обширными геморрагическими пятнами неправильных очертаний, синюшно-багровой окраски, по периферии которых имелись петехии и экхимозы. На коже обеих голеней расположены пузыри с плотной крышкой и геморрагическим содержимым размером до 10 см и язвы с неровными подрытыми краями и синюшно-розовым дном с нависающими обрывками эпидермиса. Дно язв неровное, выполнено сочными и легко кровоточащими гра-

нуляциями, края их приподняты в виде валика шириной до 1 см, окруженного зоной гиперемии.

Лабораторные данные: в общем анализе крови выявлены изменения соответствующие имеющейся сопутствующей патологии: Hb 83 г/л, эр. $3,08 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит 25,2%, цв. пок. 0,79, тр. $190 \cdot 10^{12}/л$, п. 3%, с. 66%, мон. 10%, лимф. 21%; СОЭ 38 мм/ч.

В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи патологически значимых отклонений не выявлено.

После получения результатов лабораторных исследований назначено следующее лечение. Учитывая торпидность к проводимой ранее терапии преднизолоном в дозировке 30 мг/сут, с разрешения лечащего гематолога была увеличена суточная дозировка препарата до 50 мг/сут, дополнительная терапия включала париет 20 мг 1 раз в сутки, аспаркам 1 таблетка 3 раза в сутки, кальций D₃-Никомед 1 таблетка 2 раза в сутки, а также антибиотикотерапию (амоксиклав 1000 мг 2 раза в сутки), антимикотическое средство дифлюкан 50 мг/сут. Продолжительность терапии составила 15 сут. Местная терапия в виде влажно-высыхающих повязок с растворами антисептиков (хлоргексидин, мирамистин), комбинированных топических глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов (тридерм, акридерм ГК, лоринден С), препаратов, улучшающих трофику и регенерацию тканей (солкосерил, куриозин). На фоне проводимой терапии наблюдалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения площади поражения на 40–50%, практически полная эпителизация эрозивно-язвенных дефектов, полное купирование островоспалительных явлений и болезненности, отсутствие появления новых элементов (см. рисунок, б).

После выписки из стационара пациентке были даны рекомендации по дальнейшему приему преднизолона 50 мг/сут совместно с париетом, аспаркамом, кальцием D₃-Никомед на протяжении 14 дней с дальнейшим медленным снижением дозировки препарата под контролем гематолога и дерматолога по месту жительства; местно: комбинированные топические ГКС-препараты, средства, улучшающие трофику и регенерацию тканей; регулярный контроль общего и биохимического анализа крови, коагулограмма (1 раз в 2 нед). Выполняя рекомендации, у пациентки спустя 3,5 мес от начала лечения достигнута клиническая ремиссия в виде полной эпителизации и заживления эрозивно-язвенных дефектов, практически полного регресса высыпаний с исходом в очаг рубцевания на коже правой голени.

Обсуждение

В последнее время стремительно растет число пациентов, получающих биологическую терапию, в том числе препаратом ритуксимаб. Ритуксимаб представляет собой генно-инженерные химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20-антигену [6]. CD20-антиген экспрессируется более чем в 90% В-клеточных неходжкинских лимфом, что обеспечивает показания к его применению при лимфопролиферативных заболеваниях [7]. Данный антиген локализуется на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Основным механизмом антинеопластического действия ритуксимаба основан на том, что его Fab-фрагмент связывается с CD20-антигеном на лимфоцитах и при участии Fc-домена инициирует иммунологические реакции,

опосредующие лизис В-клеток (показано *in vitro*). Возможные механизмы клеточного лизиса включают также комплементзависимую цитотоксичность и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Показано также, что ритуксимаб индуцирует апоптоз в клетках линии DHL-4 человеческой В-клеточной лимфомы [6].

По данным Р. McLaughlin и соавт. [8], проведенное исследование с участием 166 больных неходжкинскими лимфомами показало положительный эффект от терапии после 4-кратного введения препарата в течение в среднем 13 мес более чем у половины пациентов.

Эти и другие исследования также показали хорошую переносимость ритуксимаба: побочные явления возникали в основном в процессе инфузионного введения препарата и чаще всего это были лихорадка, тошнота, головная боль. Со стороны кожного покрова описаны случаи возникновения синдрома Стивенса–Джонсона, крапивницы, кожного зуда [9]. Фармацевтическая компания "Roche", производитель ритуксимаба, сообщает, что частота развития тяжелых поражений кожи при использовании ритуксимаба составляет 0,01% из 167 000 пациентов, получавших препарат.

Описанное наблюдение развития сочетанных форм полиморфного дермального ангиита можно рассматривать как результат токсической лекарственной реакции на ритуксимаб, и он представляет клинический интерес как первый известный случай развития ангиита кожи на фоне лечения ритуксимабом.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Иванов О.Л. Ангииты кожи. Руководство для врачей. В кн.: Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., ред. *Клиническая дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. т. 2: 576–89.
[Ivanov O.L. Vasculitis skin. Manual for Physicians. In: Skripkin Yu.K., Butov Yu.S., eds. *Clinical dermatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. vol. 2: 576–89]. (in Russian)
2. Бутов Ю.С., Волкова Е.Н., Марченко Л.Ф. Мембранопатии при ангиитах кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 1998; 1: 23–5.
[Butov Yu.S., Volkova E.N., Marchenko L.F. Membranopathy in skin angitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 1998; 1: 23–5]. (in Russian)
3. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль: Верхняя Волга; 1999: 479–515.
[Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. *Vasculitis and vasculopathy*. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999: 479–515]. (in Russian)
4. Дворянкova Е.В., Тамразова Е.В., Корсунская И.М. Эрозивно-язвенные поражения кожи. *Васкулиты. Клиническая дерматология и венерология*. 2007; 3: 64–9.
[Dvoryankova E.V., Tamrazova E.V., Korsunskaya I.M. Erosive and ulcerative lesions of the skin. Vasculitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2007; 3: 64–9]. (in Russian)
5. Иванов О.Л. Современная классификация и клиническое течение ангиитов (васкулитов) кожи. *Русский медицинский журнал*. 1997; 11: 53–7.
[Ivanov O.L. Modern classification and clinical course angitis (vasculitis) of the skin. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 1997; 11: 53–7]. (in Russian)
6. Johnson P.W., Glennie M.J. *Rituximab: mechanisms and applications*. *Br. J. Cancer*. 2001; 85(11): 1619–23.
7. Anderson K.C., Bates M.P., Slaughenhaupt B.L., Pinkus G.S., Schlossman S.F., Nadler L.M. *Expression of human B-cell associated antigens in leukaemias and lymphomas: a model of human B-cell differentiation*. *Blood*. 1984; 63(6): 1424–33.
8. McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K., Levy R., Czuczman M.S., Williams M.E., et al. *Rituximab chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma*. *J. Clin. Oncol*. 1998; 16(8): 2825–33.
9. Lowndes S., Darby A., Mead G., Lister A. Stevens–Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann. Oncol*. 2002; 13(12): 1948–50.

Поступила 28.04.15

Received 28.04.15