



Экстракорпоральная фотохимиотерапия типичного и атипичного красного плоского лишая

Молочков А.В.¹ • Кильдюшевский А.В.¹ • Молочкова Ю.В.¹

Актуальность. Красный плоский лишай (КПЛ) входит в группу папулосквамозных дерматозов. Возникновение этого наиболее частого лихеноидного дерматоза связано с аутоиммунным разрушением базальных кератиноцитов. В терапии КПЛ используются системные кортикостероиды, цитостатики, иммуносупрессанты, ароматические ретиноиды, ПУВА-терапия, а также биологические препараты (ретуксимаб, эфализумаб), применение которых недостаточно эффективно и сопровождается множеством побочных эффектов и осложнений. **Цель** – изучение эффективности экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) при распространенном типичном и атипичном КПЛ. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование с активным контролем. Тридцать три пациента с различными формами красного плоского лишая, получавшие лечение с применением ЭФХТ, были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 19 пациентов с типичным

распространенным (в том числе подострым и хроническим) КПЛ, во вторую – 14 больных атипичным (пигментный, фолликулярный, гипертрофический, эрозивно-язвенный, вульвовагинально-гингивальный синдром) КПЛ. Для проведения ЭФХТ за 2 часа до процедуры пациент принимал 8-метоксипсорален, затем на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+ производилось выделение мононуклеарных клеток, которые подвергались облучению ультрафиолетового света спектра А (с длиной волны 320–400 нм), после чего моноцитарная масса реинфузировалась пациенту. Курс лечения составлял 4 процедуры, которые проводились через день. **Результаты.** У каждого из 33 больных был отмечен положительный клинический эффект и вполне удовлетворительная переносимость ЭФХТ. При этом у пациентов с распространенным подострым типичным КПЛ ЭФХТ способствовала активации естественных механизмов иммуносупрессии (корреляционная зависимость между

CD8⁺ и HLA-DR⁺, а также между CD8⁺ и CD11b⁺ отсутствовала: $r=0,52$ ($p>0,05$) и $r=0,35$ ($p>0,05$) соответственно), а у больных с распространенным хроническим КПЛ – восстановлению процессов иммунологической толерантности к собственным антигенным структурам организма (отмечено сохранение корреляции между CD16⁺ и CD11b⁺ и ее снижение между CD16⁺ и HLA-DR⁺: $r=0,77$ ($p<0,05$) и $r=0,62$ ($p>0,05$) соответственно). **Заключение.** Полученные данные подтверждают высокую клиническую эффективность ЭФХТ и ее патогенетическую направленность на ранних и поздних сроках распространенного типичного КПЛ.

Ключевые слова: типичный подострый красный плоский лишай, типичный хронический красный плоский лишай, атипичный красный плоский лишай, экстракорпоральная фотохимиотерапия, иммунные нарушения

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213-220



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]. В лечении КПЛ используют системные кортикостероиды, цитостатики, иммуносупрессанты, ароматические ретиноиды, ПУВА-терапию [2, 3], а также биологические препараты, такие как ретуксимаб и эфализумаб [4, 5], применение которых не только недостаточно эффективно, но и сопровождается множеством побочных эффектов и осложнений [6].

С конца 1970-х годов несомненный вклад в лечение больных КПЛ внесла фотохимиотерапия, основанная на приеме внутрь фотосенсибилизатора 8-метоксипсоралена и последующем облучении кожи ультрафиолетовыми лучами спектра А (ПУВА-терапия) [3]. И хотя этот метод обеспечивает не только местное, но и системное воздействие, он недостаточно эффективен при распространенных кожных и тяжелых эрозивных поражениях полости рта, а применение для достижения полного клинического эффекта больших кумулятивных доз ультрафиолетового излучения (7,2–23,9 Дж/см²) существенно повышает канцерогенную опасность [7].

Вследствие этого наше внимание привлекла экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ), эффект которой основан на биологическом действии 8-метоксипсоралена и ультрафиолетового излучения спектра А на мононуклеарные клетки, отобранные с помощью цитафереза и реинфузированные пациенту. Этот метод адаптивной (от англ. adoptive – восприимчивый) иммунотерапии с успехом применяется при Т-клеточной лимфоме кожи, целом ряде аутоиммунных заболеваний (пузырчатке, системной склеродермии, системной красной волчанке), атопическом дерматите, псориазе, хронической форме болезни Лайма и т.д. [8, 9].

Однако данные об эффективности ЭФХТ при КПЛ основаны только на отдельных сообщениях. A.D. Guyot и соавт. отмечали высокую клиническую эффективность ЭФХТ в лечении 12 больных КПЛ (в том числе при процессе, резистентном к системной кортикостероидной терапии и приему циклоспорина), сопровождавшуюся снижением количества лимфоцитов периферической крови [10]. A.S. Marchesseau-Merlin и соавт. получили эффект у 2 больных КПЛ [11]. В работе С. Kunte и соавт. ЭФХТ проводилась в комплексе с наружными препаратами у 4 пациентов и также

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям¹

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

Молочкова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 43 63.
E-mail: derma@monikiweb.ru

зарегистрирована высокая эффективность метода, при этом ЭФХТ применялась не только при генерализованном типичном КПЛ кожи, но и при эрозивном КПЛ полости рта [12, 13].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности ЭФХТ при распространенном типичном и атипичном КПЛ.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование с активным контролем. Проведение исследования одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 6 от 12 декабря 2013 г.). При проведении клинико-лабораторных исследований соблюдались этические принципы, принятые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, редакция 2000 г.).

Тридцать три пациента с различными формами красного плоского лишая, получавшие лечение с применением ЭФХТ, были разделены на 2 группы. Группу больных с типичным распространенным КПЛ составили 19 пациентов в возрасте от 24 до 72 лет, в том числе 6 мужчин и 13 женщин со средней давностью заболевания 9,8±4,3 года. Из них 17 безуспешно или с непродуктивным эффектом лечились ранее системными кортикостероидами (5 пациентов), препаратами хинолинового ряда в качестве монотерапии либо в сочетании с антибиотикотерапией тетрациклином (10 и 2 пациента соответственно). По клиническим формам КПЛ пациенты распределялись следующим образом: в 6 наблюдениях патологический процесс поражал только кожу, в 4 – кожу и слизистые оболочки полости рта, в 2 – кожу и слизистые оболочки половых органов, в 6 – кожу, а также слизистые оболочки полости рта и половых органов, в 1 – только слизистые оболочки половых органов.

Группа из 14 больных атипичным КПЛ включала 6 мужчин и 8 женщин в возрасте от 32 до 68 лет с давностью заболевания 14,3±4,5 года. В 11 случаях отмечалось поражение кожи и слизистых оболочек, в том числе у 4 пациентов – кожи и слизистых оболочек полости рта, у 3 – кожи и слизистых оболочек половых органов, у 4 – кожи, а также слизистых оболочек полости рта и половых органов. В 3 наблюдениях из этой группы процесс затронул слизистые оболочки полости рта и половых органов. Кроме того, в 4 случаях наблюдалось поражение ногтей, в том числе

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



Таблица 1. Динамика иммунологических показателей в группе больных подострым типичным красным плоским лишаем

Маркер	Здоровые доноры	Этап обследования пациента		
		до ЭФХТ	после ЭФХТ	p
Лимфоциты, % / 10 ⁹ /л	24 ± 3,2 / 1,2 ± 1,3	29,9 ± 8,56 / 1,81 ± 0,52	27,8 ± 13,1 / 1,53 ± 0,72	
CD3, % / 10 ⁹ /л	62,8 ± 1,2 / 0,75 ± 0,01	73,4 ± 7,7 / 1,33 ± 0,14	68,5 ± 7,85 / 1,05 ± 0,12	*
CD4, % / 10 ⁹ /л	37,1 ± 1,2 / 0,45 ± 0,01	41,8 ± 14 / 0,76 ± 0,25	43,7 ± 7,16 / 0,67 ± 0,12	*
CD8, % / 10 ⁹ /л	25,5 ± 0,8 / 0,31 ± 0,01	41,1 ± 7,7 / 0,74 ± 0,14	28,6 ± 7,67 / 0,44 ± 0,12	*†
CD16, % / 10 ⁹ /л	18,8 ± 1,5 / 0,23 ± 0,02	20,2 ± 9,02 / 0,37 ± 0,16	22,3 ± 14,9 / 0,34 ± 0,23	
CD4/CD8, ед	1,5 ± 0,4	1,05 ± 0,53	1,5 ± 0,28	*†
CD11b, % / 10 ⁹ /л	26,8 ± 0,8 / 0,32 ± 0,01	36 ± 16,5 / 0,65 ± 0,3	33 ± 17,3 / 0,5 ± 0,26	
HLA-DR, % / 10 ⁹ /л	9,8 ± 0,5 / 0,12 ± 0,01	18,8 ± 7,7 / 0,34 ± 0,14	22,4 ± 9,53 / 0,34 ± 0,15	*
CD38 ⁺ , % / 10 ⁹ /л	30,6 ± 1,5 / 0,37 ± 0,02	50,7 ± 13,8 / 0,92 ± 0,25	44,3 ± 19,5 / 0,68 ± 0,3	*
CD25, % / 10 ⁹ /л	4,2 ± 0,2 / 0,05 ± 0,01	20,8 ± 10,4 / 0,38 ± 0,19	18 ± 7,77 / 0,27 ± 0,12	*

ЭФХТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия

Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения

* Достоверно между нормой и больными подострым типичным красным плоским лишаем до ЭФХТ

† Достоверно между больными подострым типичным красным плоским лишаем до и после ЭФХТ

у 2 больных с вульвовагинально-гингивальным синдромом.

При гипертрофическом КПЛ (2 случая) высыпания в области нижних конечностей были представлены множественными бляшками диаметром от 5 до 20 см с бородавчатыми разрастаниями на поверхности. В 1 наблюдении в процесс вовлекалась слизистая оболочка полости рта, еще в 1 имело место поражение слизистых оболочек полости рта и половых органов.

У 3 пациентов с пигментным КПЛ высыпания характеризовались интенсивно пигментированными лихеноидными папулами и бляшками диаметром до 5 см, расположенными в кожных складках, на шее, в области боковых поверхностей туловища, голенях, пациентов беспокоил незначительный зуд. В 1 случае в процесс вовлекались слизистые оболочки полости рта и половых органов, у 2 больных отмечалось поражение слизистых оболочек только половых органов.

В 1 наблюдении диагностирован инвертированный пигментный КПЛ. У этого пациента высыпания располагались на верхних конечностях, в подмышечных впадинах и на слизистой оболочке твердого нёба, где имелся гипертрофический КПЛ. Отмечена также выраженная продольная исчерченность ногтей.

При фолликулярном КПЛ (2 случая) высыпания были представлены интенсивно зудящими распространенными мелкими фолликулярными узелками на туловище и волосистой части головы. У одного пациента в процесс были вовлечены слизистая оболочка половых органов и ногтевые пластинки (онихорексис), у второго – слизистая полости рта.

Зарегистрирован 1 случай атрофического КПЛ. На коже процесс был представлен очагами поверхностной атрофии с перламутровым оттенком и западающей центральной частью, замещающейся беловатой рубцовой атрофией; на слизистой оболочке полости рта – экссудативно-гиперемической формой.

Эрозивно-язвенные поражения полости рта, красной каймы губ и гениталий были у 2 больных с лихеноидными папулами на туловище и несмотря на получаемую системную кортикостероидную и другую терапию не заживали до 6 лет, а при вульвовагинально-гингивальном синдроме (3 случая) – до 10 лет.

В целом отсутствие эффекта от проводимой ранее терапии имело место в 12 случаях, в том числе от системной кортикостероидной терапии – у 7 больных, от терапии препаратами хинолинового ряда – у 3, от сочетания препаратов

**Таблица 2.** Динамика иммунологических показателей в группе больных хроническим типичным красным плоским лишаем

Маркер	Здоровые доноры	Этап обследования пациента		
		до ЭФХТ	после ЭФХТ	<i>p</i>
Лимфоциты	24±3,2 / 1,2±1,3	31,4±5,97 / 1,93±0,36	28,2±6,5 / 1,61±0,37	*
CD3	62,8±1,2 / 0,75±0,01	63,9±12,4 / 1,23±0,24	69,9±10,3 / 1,13±0,17	
CD4	37,1±1,2 / 0,45±0,01	37,2±10,2 / 0,72±0,2	37,9±12,9 / 0,61±0,21	
CD8	25,5±0,8 / 0,31±0,01	35,7±7,8 / 0,69±0,15	27,9±5,46 / 0,45±0,09	*
CD16	18,8±1,5 / 0,23±0,02	25,9±8,3 / 0,5±0,16	14,9±8,7 / 0,24±0,14	*†
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , ед	1,5±0,4	1,11±0,75	1,4±0,42	*†
CD11b	26,8±0,8 / 0,32±0,01	49±12,5 / 0,95±0,24	46,3±11,7 / 0,75±0,19	*
HLA-DR	9,8±0,5 / 0,12±0,01	15,9±5,58 / 0,31±0,11	21,4±13,2 / 0,34±0,21	*
CD38 ⁺	30,6±1,5 / 0,36±0,02	55,5±11,9 / 1,07±0,23	49,5±18,7 / 0,8±0,3	*
CD25	4,2±0,2 / 0,05±0,01	14,1±4,5 / 0,27±0,09	18,1±8,82 / 0,29±0,14	*

ЭФХТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия

Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения

* Достоверно между нормой и больными хроническим типичным красным плоским лишаем до ЭФХТ

† Достоверно между больными хроническим типичным красным плоским лишаем до и после ЭФХТ

хинолинового ряда и антибиотикотерапии тетрациклином – у 2.

ЭФХТ проводилась в комплексе с гипосенсибилизирующей терапией, применением антигистаминных средств, в 10 случаях назначались препараты хинолинового ряда, в 5 – антибиотикотерапия тетрациклином. Местное лечение включало кортикостероидные мази, при поражении слизистых оболочек рта – полоскания хлоргексидином, настоем ромашки, при эрозивных поражениях слизистой половых органов применялись метиленовый синий, бура в глицерине, Солкосерил в форме геля.

Методика ЭФХТ заключалась в следующем. Выделение мононуклеарных клеток проводили с помощью клеточного сепаратора Naemonetics MCS+ (США) по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделяли от 40 до 70 мл концентрата мононуклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% растворе хлористого натрия, доводя общий объем до 200 мл. Клеточную суспензию подвергали ультрафиолетовому воздействию на аппарате ультрафиолетового облучения крови «ЮЛИЯ» при длине волны 380–420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8–1,2 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат Аммифурин

(8-метоксипсорален) в дозе 0,6 мг/кг, который пациент перорально принимал за 2 часа до процедуры. После воздействия ультрафиолетовым облучением клеточную суспензию реинфузировали пациенту в течение 30 минут [8]. Курс состоял из 4 сеансов, проводимых с интервалом 1–2 дня.

Показатели, полученные в ходе исследования, были внесены в электронную базу данных. Результаты обрабатывались методами статистического и корреляционного анализа с использованием пакета анализа MS Office 2007 для Windows 7 и программы Statistica v6.0. Методами вариационной статистики определялись средняя величина и стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента и t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Процедуру ЭФХТ все больные перенесли удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов не было. Положительная клиническая динамика была отмечена у каждого из 33 пациентов. Уже через 4–7 дней после 4 сеансов ЭФХТ у всех больных прекратился зуд, значительно уменьшились инфильтрация и гиперемия, произошел полный

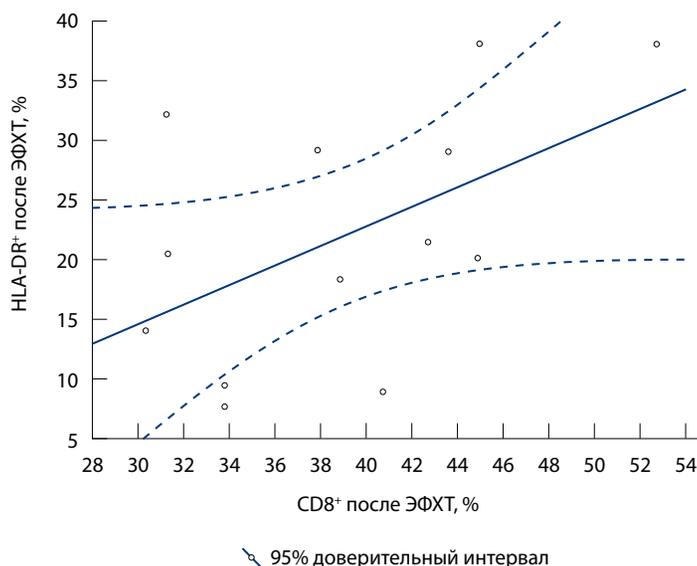


Рис. 1. Отсутствие корреляции между $CD8^+$ и $HLA-DR^+$ у больных с подострым типичным красным плоским лишаем после экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ)

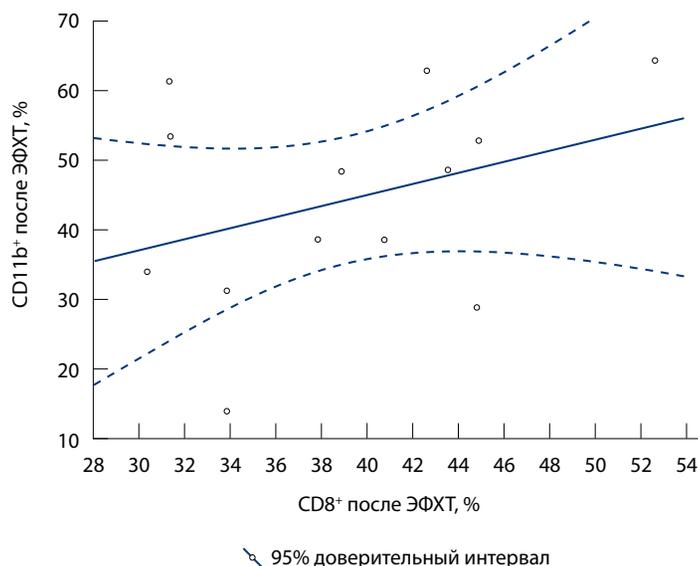


Рис. 2. Отсутствие достоверной положительной корреляции между $CD8^+/CD11b^+$ у больных с подострым типичным красным плоским лишаем после экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ)

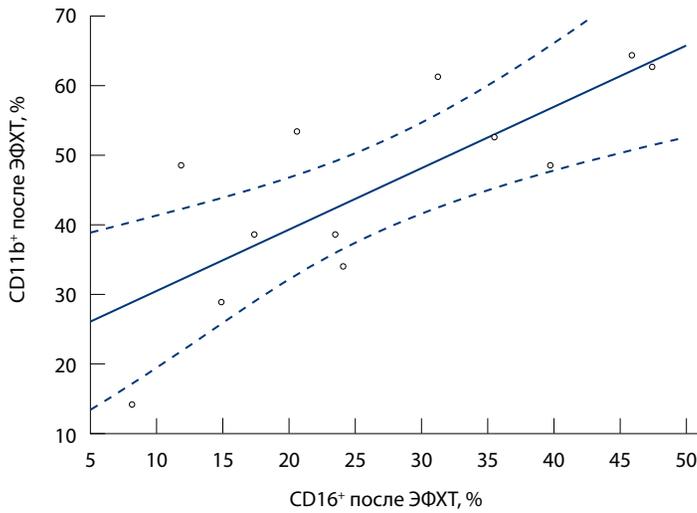
(в 19 случаях) или частичный (в 14 случаях) регресс высыпаний на коже и слизистых оболочках. У 3 пациенток с вульвовагинально-гингивальным синдромом регрессировали высыпания на коже и слизистых оболочках, однако в 2 случаях остались дистрофические изменения ногтевых пластинок. При изучении отдаленных результатов в сроки от 2 до 72 месяцев ($38,7 \pm 9,4$ месяца) рецидивов не было.

Данные иммунологического обследования пациентов с типичным (подострым и хроническим) КПЛ до и после ЭФХТ представлены в табл. 1 и 2.

При подостром типичном КПЛ после ЭФХТ наблюдалось достоверное снижение уровня $CD8^+$ (с существенным повышением иммунорегуляторного индекса), а отсутствие корреляционной зависимости между $CD8^+$ и $HLA-DR^+$ ($r=0,52$, $p>0,05$) и между $CD8^+$ и $CD11b^+$ ($r=0,35$, $p>0,05$) свидетельствовало о снижении аутоагрессии со стороны цитолитических Т-лимфоцитов (рис. 1, 2), а также устранении их способности к миграции через сосудистый эндотелий. Таким образом, на подострой стадии типичного распространенного КПЛ клинический эффект ЭФХТ был обусловлен снижением аутоиммунной агрессии со стороны аутореактивного клона цитолитических Т-лимфоцитов – уменьшением их количества, активационного потенциала и возможности для миграции через сосудистый эндотелий к клеткам-мишеням (кератиноцитам).

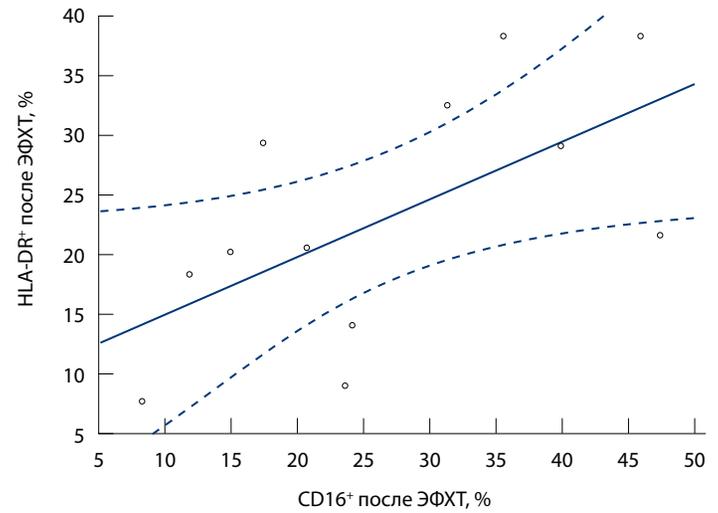
При хроническом типичном КПЛ после ЭФХТ сохранялась корреляция между $CD16^+$ и молекулой адгезии $CD11b^+$ ($r=0,77$, $p<0,05$) (рис. 3), что свидетельствовало о сохранении возможности перехода через сосудистый эндотелий естественных киллерных клеток, необходимых для осуществления контроля за кумулятивными процессами кератиноцитов. Уменьшение присутствия на $CD16^+$ клетках молекул активации $HLA-DR^+$ ($r=0,62$, $p>0,05$) (рис. 4) говорило об утрате их реактивности к соответствующим клеткам-мишеням (кератиноцитам). Следовательно, при хронической стадии типичного распространенного КПЛ клинический эффект ЭФХТ был обусловлен уменьшением количества и активности естественных киллерных клеток.

ЭФХТ – метод адоптивной иммунотерапии. Полученные данные указывают на ее высокую эффективность при типичном и атипичном КПЛ в отношении ближайших, а также отдаленных результатов. Применение ЭФХТ в комплексном лечении позволяет существенно повысить эффективность терапии типичного и атипичного КПЛ (в частности, в случаях, устойчивых к ранее проводившейся терапии, в том числе с применением системных кортикостероидов) при удовлетворительной переносимости метода. В настоящем исследовании подтверждаются данные зарубежных авторов как об эффективности ЭФХТ в лечении КПЛ, так и о высоком профиле безопасности этого метода [10–14]. Полученные



95% доверительный интервал

Рис. 3. Сохранение корреляции между CD16⁺ и CD11b⁺ у больных с хроническим типичным красным плоским лишаем после экстракорпоральной фотодинамической терапии (ЭФХТ)



95% доверительный интервал

Рис. 4. Отсутствие корреляционной зависимости CD16⁺ от HLA-DR⁺ у больных с хроническим типичным красным плоским лишаем после экстракорпоральной фотодинамической терапии (ЭФХТ)

нами клинико-иммунологические данные указывают также на патогенетическую направленность метода при подостром и хроническом типичном КПЛ. В соответствии с аутоиммунной теорией происхождения КПЛ, главная роль в его развитии отводится активации Th-1 иммунного ответа, приводящего к апоптозу базальных кератиноцитов [15]. В ранних элементах КПЛ антигенпрезентирующие клетки Лангерганса, количество которых на этом сроке повышено, взаимодействуют с Т-лимфоцитами за счет активации aberrантной продукции провоспалительных цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1 α , 6 и 8, белков FAS/Apo-1 и Bcl-2, хемокина CXCL10), при этом в начале болезни происходит повышение уровня Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса, а в период ремиссии – их нормализация [16]. По данным, полученным нами ранее, в подострой стадии типичного КПЛ иммунные нарушения сопровождаются патологической агрессией со стороны аутореактивных CD8⁺ Т-лимфоцитов, способных мигрировать через сосудистый эндотелий к кератиноцитам, на что указывают достоверное повышение CD8⁺ клеток и их высокая корреляционная связь с молекулами HLA-DR и интегринами молекулой адгезии CD11b⁺. В хронической стадии иммуновоспалительный процесс обусловлен преимущественно активированными CD16⁺ клетками, имеющими возможность к трансэндотелиальной миграции, на что указывает увеличение

их количества, а также ассоциация с молекулами HLA-DR⁺ и молекулами адгезии CD11b⁺ [17].

В связи с особенностями иммунопатогенеза типичного КПЛ в подострой и хронической стадиях патогенетическая направленность ЭФХТ нами оценивалась в каждой из этих стадий. В подострой стадии КПЛ метод способствовал восстановлению естественных механизмов иммунного ответа, а в хронической после лечения отмечалось достоверное снижение ранее выявлявшейся повышенной активности эффекторов врожденного иммунитета, в частности происходило уменьшение количества и активности CD16⁺ клеток. Полученные данные свидетельствуют о возможности проведения эффективной коррекции основных иммунных нарушений, лежащих в основе патогенеза подострого и хронического КПЛ [17, 18].

Заключение

ЭФХТ представляется не только эффективным методом лечения типичного и атипичного КПЛ, но и патогенетически обоснованным методом лечения больных подострым и хроническим распространенным типичным КПЛ кожи и слизистой оболочки полости рта. Последующее изучение иммунологических изменений у пациентов с атипичными формами КПЛ позволит установить патогенетическую обоснованность метода в их терапии, а также глубже понять механизмы, сопровождающие столь ярко выраженные клинические эффекты. ©



Литература

1. Караулов АВ, Быков СА, Быков АС. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: БИНОМ-Пресс; 2012. 328 с.
2. Молочков ВА, Молочков АВ, Переверзева ОЭ. К совершенствованию терапии красного плоского лишая. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011;(2):7–9.
3. Wackernagel A, Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(1):15–9. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00261.x.
4. McAleer MA, Murphy M, Bourke J. Retuximab therapy for resistant erosive lichen planus and pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):445.
5. Cheng A, Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):680–2. doi: 10.1001/archderm.142.6.680.
6. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, Mokni M, Makni S, Ben Osman A. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):406–12. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05693.x.
7. Schwarz T, Rutter A, Hawk J. Phototherapy and photochemotherapy: less common indications for its use. In: Krutmann J, Honigsmann H, Elmets CA, editors. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. 2nd edition. Springer; 2009. p. 205–27.
8. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, ред. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 152 с.
9. Kerdel FA, Romanelli P, Trent J. *Dermatologic Therapeutics. A pocket guide*. New York: McGraw-Hill; 2005. 420 p.
10. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol*. 2007;156(3):553–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07647.x.
11. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demeocq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticoreistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135(3):209–12. doi: 10.1016/j.jannder.2007.06.010.
12. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(11):889–94. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05759.x.
13. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28 Suppl 1:1–37. doi: 10.1111/jdv.12311.
14. Adamski J, Kinard T, Ipe T, Cooling L. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases. *Transfus Apher Sci*. 2015;52(2):171–82. doi: 10.1016/j.transci.2015.02.005.
15. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009;48(7):682–94. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04062.x.
16. Simon M Jr, Keller J. Subpopulations of T lymphocytes in peripheral blood and in skin lesions in lichen ruber planus. *Dermatologica*. 1984;169(3):112–6.
17. Караулов АВ, Кильдюшевский АВ, Молочкова ЮВ. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014;(2):91–8.
18. Сергеев АЮ, Караулов АВ, Сергеев ЮВ. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003;(3):10–23.
19. Караулов АВ, Быков СА, Быков АС. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: БИНОМ-Пресс; 2012. 328 с.
20. Молочков ВА, Молочков АВ, Переверзева ОЭ. К совершенствованию терапии красного плоского лишая. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011;(2):7–9.
21. Wackernagel A, Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(1):15–9. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00261.x.
22. McAleer MA, Murphy M, Bourke J. Retuximab therapy for resistant erosive lichen planus and pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):445.
23. Cheng A, Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):680–2. doi: 10.1001/archderm.142.6.680.
24. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, Mokni M, Makni S, Ben Osman A. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):406–12. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05693.x.
25. Schwarz T, Rutter A, Hawk J. Phototherapy and photochemotherapy: less common indications for its use. In: Krutmann J, Honigsmann H, Elmets CA, editors. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. 2nd edition. Springer; 2009. p. 205–27.
26. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, ред. Фотоферез в дерматовенерологии [Phototherapy in dermatovenereology]. Moscow: BINOM; 2014. 152 p. (in Russian).
27. Kerdel FA, Romanelli P, Trent J. *Dermatologic Therapeutics. A pocket guide*. New York: McGraw-Hill; 2005. 420 p.
28. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol*. 2007;156(3):553–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07647.x.
29. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demeocq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticoreistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135(3):209–12. doi: 10.1016/j.jannder.2007.06.010.
30. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(11):889–94. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05759.x.
31. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28 Suppl 1:1–37. doi: 10.1111/jdv.12311.
32. Adamski J, Kinard T, Ipe T, Cooling L. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases. *Transfus Apher Sci*. 2015;52(2):171–82. doi: 10.1016/j.transci.2015.02.005.
33. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009;48(7):682–94. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04062.x.
34. Simon M Jr, Keller J. Subpopulations of T lymphocytes in peripheral blood and in skin lesions in lichen ruber planus. *Dermatologica*. 1984;169(3):112–6.
35. Караулов АВ, Кильдюшевский АВ, Молочкова ЮВ. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014;(2):91–8.
36. Сергеев АЮ, Караулов АВ, Сергеев ЮВ. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003;(3):10–23.

References

1. Karaulov AV, Bykov SA, Bykov AS. *Immunologiya, mikrobiologiya i immunopatologiya kozhi* [Immunology, microbiology and immunopathology of skin]. Moscow: BINOM-Press; 2012. 328 p. (in Russian).
2. Molochkov VA, Molochkov AV, Pereverzeva OE. K sovershenstvovaniyu terapii krasnogo ploskogo lishaya [To a problem of improvement of lichen planus therapy]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* [Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases]. 2011;(2):7–9 (in Russian).
3. Wackernagel A, Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(1):15–9. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00261.x.
4. McAleer MA, Murphy M, Bourke J. Retuximab therapy for resistant erosive lichen planus and pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):445.
5. Cheng A, Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):680–2. doi: 10.1001/archderm.142.6.680.
6. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, Mokni M, Makni S, Ben Osman A. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):406–12. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05693.x.
7. Schwarz T, Rutter A, Hawk J. Phototherapy and photochemotherapy: less common indications for its use. In: Krutmann J, Honigsmann H, Elmets CA, editors. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. 2nd edition. Springer; 2009. p. 205–27.
8. Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV, editors. *Fotoferez v dermatovenerologii* [Phototherapy in dermatovenereology]. Moscow: BINOM; 2014. 152 p. (in Russian).
9. Kerdel FA, Romanelli P, Trent J. *Dermatologic Therapeutics. A pocket guide*. New York: McGraw-Hill; 2005. 420 p.
10. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol*. 2007;156(3):553–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07647.x.
11. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demeocq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticoreistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135(3):209–12. doi: 10.1016/j.jannder.2007.06.010.
12. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(11):889–94. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05759.x.
13. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28 Suppl 1:1–37. doi: 10.1111/jdv.12311.
14. Adamski J, Kinard T, Ipe T, Cooling L. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases. *Transfus Apher Sci*. 2015;52(2):171–82. doi: 10.1016/j.transci.2015.02.005.
15. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009;48(7):682–94. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04062.x.
16. Simon M Jr, Keller J. Subpopulations of T lymphocytes in peripheral blood and in skin lesions in lichen ruber planus. *Dermatologica*. 1984;169(3):112–6.
17. Караулов АВ, Кильдюшевский АВ, Молочкова ЮВ. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014;(2):91–8.
18. Сергеев АЮ, Караулов АВ, Сергеев ЮВ. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003;(3):10–23.



- Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 1:1–37. doi: 10.1111/jdv.12311.
14. Adamski J, Kinard T, Ipe T, Cooling L. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases. *Transfus Apher Sci.* 2015;52(2):171–82. doi: 10.1016/j.transci.2015.02.005.
15. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol.* 2009;48(7):682–94. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04062.x.
16. Simon M Jr, Keller J. Subpopulations of T lymphocytes in peripheral blood and in skin lesions in lichen ruber planus. *Dermatologica.* 1984;169(3):112–6.
17. Karaulov AV, Kil'dyushevskiy AV, Molochkova YuV. Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza krasnogo ploskogo lishaya [Clinical and immunological aspects in pathogenesis of the lichen planus]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2014;(2):91–8 (in Russian).
18. Sergeev AY, Karaulov AV, Sergeev YuV. Immunodermatologiya: immunologicheskie osnovy patogeneza glavnykh vospalitel'nykh dermatozov cheloveka [Immunodermatology: immunological basis for pathogenesis of major inflammatory skin diseases]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2003;(3):10–23 (in Russian).

Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of typical and atypical lichen planus rubrum

Molochkov A.V.¹ • Kil'dyushevskiy A.V.¹ • Molochkova Yu.V.¹

Background: Lichen planus rubrum (LPR) belongs to the group of papulosquamous dermatoses. Pathophysiology of this most common lichenic dermatosis is related to autoimmune destruction of basal keratinocytes. Treatment of LPR includes systemic corticosteroids, cytotoxic agents, immunosuppressants, aromatic retinoids, PUVA-therapy, as well as biological preparations (rituximab, efalizumab), which all are insufficiently effective and associated with multiple side effects and complications. **Aim:** To evaluate efficacy of extracorporeal photochemotherapy (EPCT) in generalized typical and atypical LPR. **Materials and methods:** We performed a prospective active-controlled cohort study. Thirty three patients with different types of LPR treated with EPCT were divided into 2 groups. Group 1 included 19 patients with typical generalized (including subacute and chronic) LPR, group 2, 14 patients with atypical (pigmented, follicular, hypertrophic, erosive ulcerated, vulvovaginal/gingival syndrome) LPR. At 2 hours before a EPCT session patients were administered 8-methoxypsoralen, then mononuclear cells were isolated with a cell separator Haemonetics MCS+ and treated with UV A radiation (at a wavelength from 320 to 400 nm), then monocyte mass was reinfused

to the patient. The treatment course consisted of 4 sessions performed every other day. **Results:** Positive clinical effect and satisfactory tolerability of EPCT were demonstrated in all 33 patients. In patients with generalized subacute typical LPR, EPCT promoted activation of natural immunosuppressive mechanisms (there was no correlation between CD8⁺ and HLA-DR⁺, as well as between CD8⁺ and CD11b⁺: $r=0.52$ ($p>0.05$) and $r=0.35$ ($p>0.05$), respectively). In patients with generalized chronic LPR the treatment led to restoration of immune tolerance to genuine body antigens (correlation between CD16⁺ and CD11b⁺ was preserved and correlation between CD16⁺ and HLA-DR⁺ was lower: $r=0.77$ ($p<0.05$) and $r=0.62$ ($p>0.05$), respectively). **Conclusion:** The data obtained confirms high clinical efficacy of EPCT and its pathophysiological effects at early and later stages of generalized typical LPR.

Key words: typical subacute lichen planus rubrum, typical chronic lichen planus rubrum, atypical lichen planus rubrum, extracorporeal photochemotherapy, immune abnormalities

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213-220

Molochkov Anton V. – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications¹

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

Molochkova Yuliya V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 43 63.
E-mail: derma@monikiweb.ru

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