

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ КОЖИ

**МАРИЯ ВАЛЕНТИНОВНА ЛИСТОПАДОВА**, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. 8-950-705-26-76, e-mail: listopadovamasha@mail.ru  
**АЛЕКСАНДР АЛЕКСЕЕВИЧ ПУНИН**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (4812) 27-11-06, e-mail: 001e316@mail.ru

**АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ КУЗЬМЕНКОВ**, студент ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава Россия, тел. 8-908-283-55-99, e-mail: kuzmenkov111@mail.ru

**Реферат.** Цель работы — описать сложный клинический случай течения саркоидоза кожи и представить на обсуждение тактику лечения данной пациентки. **Материал и методы.** Ретроспективно изучены архивы историй болезни пациентки с тяжелым течением саркоидоза кожи, проанализированы клинические, лабораторные, инструментальные изменения в течение всего периода наблюдения и продемонстрирована вся последовательность проводимого лечения. **Обсуждение.** Представленный случай саркоидоза кожи с неэффективной длительной терапией системными глюкокортикоидами. На фоне курса цефтриаксона отмечена явная положительная динамика кожных изменений. Связан ли данный факт с провоспалительной активностью препарата или с влиянием его на инфекционный «триггер» у данной пациентки неясно. **Заключение.** Требуется более глубокое изучение инфекционных триггеров в процессе развития саркоидоза.

**Ключевые слова:** саркоидоз кожи, антибактериальная терапия.

## CLINICAL EXAMPLE OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIBACTERIAL THERAPY WITH SARCOIDOSIS SKIN

**MARIA V. LISTOPADOVA**, the assistant of the Department of Phthisiopulmonology of SBEI HPE «Smolensk State Medical Academy» of Russian Ministry of Health, Smolensk, Russia, tel. 8-950-705-26-76, e-mail: listopadovamasha@mail.ru

**ALEXANDER A. PUNIN**, MD, Head of the Department of Faculty Therapy of SBEI HPE «Smolensk State Medical Academy» of Russian Ministry of Health, Smolensk, Russia, tel. 8(4812) 27-11-06, e-mail: 001e316@mail.ru

**ALEKSEI YU. KUZMENKOV**, the student of SBEI HPE «Smolensk State Medical Academy» of Russian Ministry of Health, Smolensk, Russia, tel. 8-908-283-55-99, e-mail: kuzmenkov111@mail.ru

**Abstract.** Aim. Describe complex clinical case of sarcoidosis of the skin and provide a discussion on the treatment strategy for this patient. **Material and methods.** A retrospective case histories studied archives patient with severe skin sarcoidosis, analyzed clinical, laboratory and instrumental changes during the observation period and demonstrated the entire sequence of the treatment. **Talk.** The case of sarcoidosis presented with skin ineffective prolonged systemic glucocorticoid therapy. On the background of a course of ceftriaxone marked a clear positive dynamics of skin changes. Whether this fact is associated with pro-inflammatory activity of the drug or its effect on the infectious «trigger» for this patient remains unclear. **Conclusion.** A more profound study of infectious triggers in the development of sarcoidosis.

**Key words:** sarcoidosis skin, antibacterial therapy.

Саркоидоз является системным гранулематозным воспалительным процессом неизвестной этиологии. В настоящее время это одно из наиболее распространенных интерстициальных заболеваний легких [1].

Часто вовлекаются в саркоидный процесс паренхима легких с прикорневыми и периферическими лимфоузлами (45—90%), а также сердце (5—7%), глаза (13—27%), селезенка, печень (15—25%), кости (3—15%), нервная система (4—9%).

Поражения кожи при саркоидозе составляют от 22,5 до 63,4% случаев [2]. Кожные проявления крайне разнообразны. К типичным формам относятся: кожный саркоид Бека, ознобленная волчанка Бенье—Теннессона, ангиолюпоид Брока—Потрие, подкожные саркоиды

Дарье—Русси. Морфологические исследования при кожном поражении играют ключевую роль в диагностике.

Этиология саркоидоза в настоящее время неизвестна. Проведено множество эпидемиологических исследований, целью которых являлось сузить область возможных этиологических агентов [3]. Основной точкой зрения этих работ стало то, что этот гранулематоз является следствием воздействия одного или более агентов, взаимодействующих с генетическими факторами хозяина [3].

Часто важным этиологическим триггером рассматривается инфекционный фактор [1]. К ним могут быть отнесены: микобактерии (классические и фильтрующиеся формы), *Chlamydophila pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, возбудитель болезни Лайма,

*Propionibacterium acnes*, бактерии-комменсалы кожи и кишечника здорового человека, отдельные виды вирусов. У больных саркоидозом обнаруживались и антигены стрептококка, стафилококка, пневмококка и антитела к ним [1].

Есть предположение, что саркоидоз является микробной инфекцией, связанной с L-формами бактерий (CWD), пропионибактериями [4].

Известно экспериментальное исследование, в котором ученые выделили из биопсийного материала пациентки с саркоидозом эритроцитоподобные микроорганизмы (ELM) на кровяном агаре человека — *Kalfinella sarcoidosis sp. Novo*. Авторы полагают, что ELM является причинным агентом саркоидоза. Однако необходимы доказательства этой гипотезы [5].

Исходя из проблем этиологии, вопрос о лечении саркоидоза в наше время остается открытым. Поиск препаратов для лечения саркоидоза продолжается, ни один из них, включая преднизолон и его аналоги, до сих пор не одобрен FDA США для лечения саркоидоза. Так, неоднократно предпринимались попытки обоснования антибактериальной терапии при саркоидном процессе [6].

Считается, что антибиотики с макроциклическим лактонным кольцом имеют противовоспалительную активность [6]. Так, кларитромицин и азитромицин изменяют производство цитокинов моноцитами человека и обладают иммуномодулирующим действием [7]. Также исследователи предполагают, что миноциклин (полусинтетический тетрациклин второго поколения) может быть прототипом нового противовоспалительного средства [8]. Он воздействует на производство цитокинов моноцитами и Т-лимфоцитами, ингибирует фактор некроза опухоли альфа (TNF-alpha), апоптоз клеток и производство интерферона-гамма.

Однако широко обсуждаемый «протокол Маршалла» для лечения саркоидоза, основанный на сочетании миноциклина и азитромицина с олмесартаном, в настоящее время применяется с осторожностью [9]. Нет хорошо организованных исследований по данному направлению. Считается, что применение «протокола Маршалла» может быть полезно для пациентов с саркоидозом и оппортунистическими инфекциями, вследствие длительной кортикостероидной терапии [9]. Достаточным может оказаться монотерапия антибиотиками для пациентов, у которых триггер саркоидоза имеет доказанную бактериальную природу.

Можно встретить рекомендации к применению антибиотиков, обладающих иммуномодулирующими свойствами [1]. Приводятся данные о доксициклине, который ингибирует матриксные металлопротеиназы (ремоделирующие ферменты) и активен при кожном саркоидозе. Авторы считают, что терапия доксициклином позволяет уменьшить дозировку кортикостероидов при саркоидозе и имеет минимальное количество осложнений [10].

Вопрос о применении курсов антибактериальной терапии при саркоидозе остается на настоящий момент открытым.

#### **Клинический пример**

Пациентка А., 48 лет, поступила в Центр иммунологии и аллергологии 28.05.2012 г. после множественных укусов мошек в область правой половины лица, пораженной саркоидным процессом. В течение нескольких часов появились местный отек, везикулезные высыпания, мокнутие.

**Анамнез.** Заболевание началось в 1998 г. в возрасте 35 лет с появления инфильтрированных бляшек розового цвета на коже щек, носа, поясницы, живота (рис. 1).



Рис. 1. Кожные изменения на фоне проводимой глюкокортикоидной терапии (сентябрь, 2011)

Пациентка обратилась к дерматологу поликлиники. Неоднократно проводилось гистологическое исследование пораженных участков кожи, но образцы материала были неинформативны. В июне 2006 г. при исследовании материала кожи щеки было дано следующее патолого-гистологическое заключение: исследованная кожа щеки справа имеет в дерме группу порочно сформированных волосных фолликулов, вокруг них — грануляционная ткань, также имеет место наличие в образцах ткани гранулем с преобладанием лимфоидных клеток. Диагноз: невус волосных фолликулов, гранулематозное воспаление, предположительно саркоидоз кожи (рис. 2).

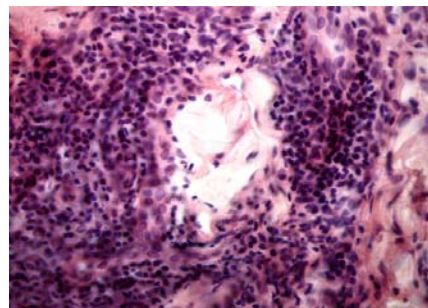


Рис. 2. Эпителиоидно-клеточные гранулемы дермы. Окраска гематоксилин-эозином (×100)

Пациентка в течение 14 лет получала терапию системными глюкокортикоидами (СГК) в дозе от 30 мг до 10 мг в сут. СГК не были отменены, несмотря на неэффективность терапии и сохраняющиеся кожные проявления. За длительный период наблюдения поражения кожи в области лица, шеи, спины, живота динамически то уменьшались, то усиливались. Кроме поражения кожных покровов у пациентки были отмечены изменения в легких (диссеминация с внутригрудной лимфаденопатией), ангиопатия сетчатки обоих глаз, а также больная наблюдалась по поводу хронического тиреозита. На момент данной госпитализации были выявлены только кожные проявления.

**Объективно.** Состояние средней степени тяжести за счет кожного синдрома, множественные везикулы, буллезные элементы, сукровичное отделяемое с появлением в динамике гнойных наложений, плотных корок на инфильтративном фоне кожи. На вторые сутки на фоне внутривенной терапии дексаметазоном, сумамедом, метрогилом и местной обработки кожи перекисью водорода, перманганатом калия, фурацилином и применении местно баноцина отмечается нарастание отека лица с его распространением на область переносицы и шеи, становится болезненным. Появляется лихорадка до субфебрильных цифр. После консультации хирургом гнойного отделения больная переводится 1 июня 2012 г. с диагнозом: эрозивно-язвенное поражение кожи правой половины лица, токсико-аллергическая реакция на укусы насекомых на фоне кожной формы саркоидоза на лечение в отделение челюстно-лицевой хирургии.

На момент поступления локальный статус кожных покровов: отек правой половины лица, подчелюстной области справа. Кожа щечной, височной областей, подчелюстной области имеет множественные эрозии диаметром от 5 до 20 мм, покрытые геморрагическими корками, отделяемого нет. Пальпация безболезненная.

**Объективно:** тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС — 84 уд/мин, границы сердца расширены за счет левой границы, артериальное давление — 130/80 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 18 в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги.

Клинический анализ крови: лейкоциты —  $4,8 \times 10^9$ /л, эритроциты —  $5,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 135,0 г/л, тромбоциты —  $253,0 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов — 12 мм/ч. Биохимические показатели крови в норме. Общий анализ мочи без особенностей. Реакция микропреципитации отрицательная. Маркеры гепатитов В и С отсутствуют. Общий анализ мокроты: характер — слизистый, цвет — серый, консистенция — вязкая, лейкоциты в небольшом количестве. Посев на микобактерии туберкулеза — отрицательный. Электрокардиография: синусовый ритм, частота сердечных сокращений — 90 уд/мин, отклонение электрической оси сердца нет. Нарушение внутрижелудочковой проводимости в области нижней стенки. Увеличение левого желудочка. Диффузные изменения миокарда. Функция внешнего дыхания: нарушений функций вентиляции не выявлено, проба с вентолином отрицательная. Компьютерная томография органов грудной клетки: легочный рисунок усилен, деформирован за счет интерстициального компонента. Крупные бронхи проходимы. Камеры сердца — без особенностей. Внутригрудные лимфатические узлы — до 10 мм, паратрахеальные — до 11 мм, бронхопупльмональные — до 9 мм. ФБС: диффузный катаральный эндобронхит. Органической патологии со стороны центральных бронхов и их сдавления не выявлено. Заключение ультразвукового исследования внутренних органов: деформация желчного пузыря, со стороны печени, селезенки, поджелудочной железы, почек, щитовидной железы органических изменений не выявлено.

Назначена местная обработка кожи перекисью водорода, перманганатом калия и цефтриаксон 1,0 2 раза в день внутримышечно. На фоне назначенной антибактериальной терапии местные воспалительные явления прошли, участки поражения кожи в щечной области уменьшились, раневая поверхность очистилась

и эпителизировалась. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии домой. Кожные проявления значительно уменьшились по сравнению с изменениями, сохраняющимися предшествующие 14 лет лечения (рис. 3).



Рис 3. Положительная динамика со стороны кожных проявлений на фоне проводимой антибактериальной терапии цефтриаксоном (июль, 2012 г.)

### Особенности наблюдения

Представлен случай саркоидоза кожи, длительная терапия которого системными глюкокортикоидами была неэффективна. Но на фоне курса цефтриаксона отмечена явная положительная динамика кожных изменений. Вопрос о том, связан ли данный факт с провоспалительной активностью препарата или с влиянием его на инфекционный «триггер» у данной пациентки остается неясным.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Визель, А.А. Саркоидоз: монография / А.А. Визель. — М.: Издат. холдинг «Атмосфера», 2010. — С.416.
2. Самцов, А.В. Саркоидоз / А.В. Самцов, М.М. Илькович, Н.С. Потекаев. — СПб.: Невский Диалект, 2001. — С.157.
3. David, R. Moller State of the Art. Potential Etiologic Agents in Sarcoidosis / R. David // Proceedings of the American Thoracic Society. — 2007. — Vol. 4 (5). — P.465—468.
4. Ishige, I. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis / I. Ishige, Y. Usui, T. Takemura, Y. Eishi // Lancet. — 1999. — Vol. 354 (9173). — P.120—123.
5. Kalfin, E. Experimental Skin Sarcoidosis In A Doctor Volunteer / E. Kalfin // The Internet Journal of Internal Medicine. — 2004. — Vol. 5 (1).
6. Ianaro, A. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics / A. Ianaro, A. Ialenti, P. Maffia [et al.] // J. Pharmacol Exp. Ther. — 2000. — Vol. 292 (1). — P.156—163.
7. Khan, A.A. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes / A.A. Khan, T.R. Slifer, F.G. Araujo, J.S. Remington // Int. J. Antimicrob Agents. — 1999. — Vol. 11 (2). — P.121—132.
8. Yamasawa, H. Macrolides inhibit epithelial cell-mediated neutrophil survival by modulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor release / H. Yamasawa, K. Oshikawa, S. Ohno, Y. Sugiyama // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2004. — Vol. 30 (4). — P.569—575.
9. Marshall, T.G. Sarcoidosis succumbs to antibiotics-implications for autoimmune disease / T.G. Marshall, F.E. Marshall // Autoimmun. Rev. — 2004. — Vol. 3 (4). — P.295—300.
10. Marino, W.D. Combined Pentoxifylline and Doxycycline as A Steroid-Sparing Adjuvant Regimen In Sarcoidosis / W.D. Marino // Chest Meeting Abstracts. — 2008. — Vol. 134. — P.62004.

## REFERENCES

1. *Vizel', A.A.* Sarkoidoz: monografiya / A.A. Vizel'. — M.: Izdat. holding «Atmosfera», 2010. — S.416.
2. *Samcov, A.V.* Sarkoidoz / A.V. Samcov, M.M. Il'kovich, N.S. Potekaev. — SPb.: Nevskii Dialekt, 2001. — S.157.
3. *David, R.* Moller State of the Art. Potential Etiologic Agents in Sarcoidosis / R. David // Proceedings of the American Thoracic Society. — 2007. — Vol. 4 (5). — P.465—468.
4. *Ishige, I.* Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis / I. Ishige, Y. Usui, T. Takemura, Y. Eishi // Lancet. — 1999. — Vol. 354 (9173). — P.120—123.
5. *Kalfin, E.* Experimental Skin Sarcoidosis In A Doctor Volunteer / E. Kalfin // The Internet Journal of Internal Medicine. — 2004. — Vol. 5 (1).
6. *Ianaro, A.* Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics / A. Ianaro, A. Ialenti, P. Maffia [et al.] // J. Pharmacol Exp. Ther. — 2000. — Vol. 292 (1). — P.156—163.
7. *Khan, A.A.* Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes / A.A. Khan, T.R. Slifer, F.G. Araujo, J.S. Remington // Int. J. Antimicrob Agents. — 1999. — Vol. 11 (2). — P.121—132.
8. *Yamasawa, H.* Macrolides inhibit epithelial cell-mediated neutrophil survival by modulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor release / H. Yamasawa, K. Oshikawa, S. Ohno, Y. Sugiyama // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2004. — Vol. 30 (4). — P.569—575.
9. *Marshall, T.G.* Sarcoidosis succumbs to antibiotics-implications for autoimmune disease / T.G. Marshall, F.E. Marshall // Autoimmun. Rev. — 2004. — Vol. 3 (4). — P.295—300.
10. *Marino, W.D.* Combined Pentoxifylline and Doxycycline as A Steroid-Sparing Adjuvant Regimen In Sarcoidosis / W.D. Marino // Chest Meeting Abstracts. — 2008. — Vol. 134. — P.62004.