

Клинико-иммунологическая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии красного плоского лишая

А.В. Кильдюшевский¹, А.В. Караулов², Ю.В. Молочкова¹

¹ МОНИКИ им М.Ф.Владимирского

² Первый МГМУ им И.М.Сеченова

Clinical and immunological efficiency of extracorporeal photochemotherapy in lichen planus

A.V. Kil'djushevskij, A.V. Karaulov, Yu.V. Molochkova

¹ M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Аннотация

Проведено сравнительное изучение клинической эффективности в двух группах больных распространенным красным плоским лишаем (КПЛ): получавших экстракорпоральную фотохимиотерапию (ЭФХТ) на фоне рутинной терапии (40 больных) и рутинную терапию (делагил, доксициклином и кортикостероидными мазями) (40 больных). Для получения репрезентативных данных пациенты обеих групп были разделены поровну по срокам болезни: до и после 6 месяцев (группы I-IV). На сроке заболевания до 6 месяцев ЭФХТ способствовал снижению возможности для трансэндотелиальной миграции активированных CD8 Т-лимфоцитов, а на более поздних этапах КПЛ - снижению количества и активности естественных киллерных клеток. Полученные данные подтверждают высокую клиническую эффективность ЭФХТ и ее патогенетическую обоснованность на ранних и поздних сроках КПЛ.

Ключевые слова

Красный плоский лишай, экстракорпоральная фотохимиотерапия, иммунные нарушения

Метод адоптивной (от англ. adoptive – восприятие) клеточной иммунотерапии – экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ) основан на биологическом действии 8-метоксипсоралена (8-МОП) и ультрафиолетового излучения спектра А (УФ-А) на моноклеарные клетки, отобранные с

Summary

There had been carried out a comparative study of the clinical efficacy in two groups of patients with common lichen planus (LP): patients receiving complex therapy, which includes extracorporeal photochemotherapy (ECP) with routine therapy (40 patients), and patients receiving only routine therapy (delagil, doxycycline and corticosteroid ointments) (40 patients). To obtain representative information, patients of both groups had been divided equally in terms of disease: less and more than 6 months (group I-IV).

On the term of disease less than 6 months ECP contributed to the reduction of opportunities for transendothelial migration of activated CD8 T lymphocytes, and at later stages of LP - to reduction of the activity of natural killer cells.

The obtained information confirms high clinical efficacy of ECP and its pathogenetic validity in early and late stages of LP.

Keywords

lichen planus, extracorporeal photochemotherapy immunological disorders

помощью цитафереза и реинфузированные пациенту. Его применению на сегодняшний день более чем в 200 медицинских центрах мира предшествовало открытие эффекта фотохимиотерапии (ПУВА-терапии) – метода, заключающегося в приеме внутрь 8-МОП и последующем облуче-

нии кожного покрова УФА в диапазоне 320-400 нм. В 1987 г метод ЭФХТ как принципиально новый шаг на пути к элиминации патологических Т-лимфоцитов был впервые применен при Т-клеточной лимфоме кожи (ТКЛК) [1].

На сегодня метод одобрен Федеральным управлением по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания (FDA) (США) как наиболее эффективный способ иммунотерапии ТКЛК [2-3] и применяется при целом ряде аутоиммунных заболеваний (пузырчатке, системной склеродермии, системной красной волчанке), атопическом дерматите, псориазе, хронической форме болезни Лайма, приобретенном буллезном эпидермолизе, склеромикседеме, мастоцитозе [4].

В нашей стране исследования по эффективности ЭФХТ проводятся в МОНИКИ им М.Ф. Владимирского с начала 1990-х годов как при грибовидном микозе и саркоме Капоши, так и при целом ряде упорных к кортикостероидной терапии хронических дерматозов.

Среди последних особое место принадлежит красному плоскому лишая (КПЛ) - подострому или хроническому воспалительному дерматозу с поражением кожи, слизистых оболочек рта, пищевода, глотки и конъюнктивы глаза [5], который, даже в типичных случаях бывает распространенным и резистентным к терапии системными кортикостероидными гормонами, цитостатиками, ароматическими ретиноидами, иммуносупрессантами, ПУВА-терапии [6-7]. Поэтому, в лечении таких больных используют биологические препараты, содержащие синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела - ритуксимаб (моноклональные антитела обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов [8] и эфализумаб — рекомбинантные моноклональные антитела, подобные человеческим, полученные генно-инженерными методами из клеток яичника китайского хомяка, специфически связывающимися с CD11 α-субъединицей LFA-1—поверхностным белком клеток лейкоцитов [9].

Настоящая публикация посвящена изучению эффективности ЭФХТ в лечении 40 больных распространенным типичным КПЛ.

Основанием для его применения при этом заболевании послужили данные об эффективности этого метода при заболеваниях, связанных с нарушением со стороны Т-лимфоцитов [10], в том числе в виде монотерапии при генерализованном, резистентном к терапии эрозивном КПЛ

полости рта [11-12] и синдроме Грэхема-Литтля-Лассауэра [13]. Однако сообщения об эффективности ЭФХТ при КПЛ носят единичный характер и основаны на небольшом клиническом материале, причем без учета характера иммунных нарушений у этих пациентов.

Лишь А.Д. Guyot и соавт., отмечали, что выраженный клинический эффект ФФ у 12 больных с рефрактерным к лечению эрозивным КПЛ полости рта сопровождался существенным снижением количества Т-лимфоцитов крови при стабильном уровне В-лимфоцитов и естественных клеток киллеров [14].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение клинической эффективности ЭФХТ при подостром (I группа из 20 больных с продолжительностью болезни до 6 месяцев) - и хроническом (II группа из 20 больных с продолжительностью болезни более 6 месяцев) распространенном типичном КПЛ, в том числе резистентном к кортикостероидной терапии.

Разделение больных КПЛ на стадии проводилось в соответствие с классификацией С.И. Довжанского и Н.А. Слесаренко (1990) [15].

В I группе было 20 больных (8 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 44 до 62 лет ($47 \pm 5,6$ лет) с продолжительностью болезни от 1 месяца до 5,5 месяцев (в среднем $3,0 \pm 0,2$ мес.), получавших комплексно рутинную терапию (делагил внутрь по 0,125 г 2 раза в сутки 10 дней, затем по 0,25 г 2 раза в сутки 10-15 дней; тетрациклин по 0,2е 5 раз в сутки или доксициклин внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки 10 дней; тиосульфат натрия внутривенно 30% 10 мл через день №10; кортикостероидные мази (элоком, адвантан) и ЭФХТ.

Во II группе было 20 больных (6 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 47 до 64 лет ($49 \pm 7,5$ лет) с длительностью болезни от 7 месяцев до 12 лет (в среднем $12,2 \pm 1,4$ месяца), получавших комплексно рутинную терапию и ЭФХТ.

Обе группы были примерно одинаковыми по клиническим проявлениям и локализации (на коже и слизистых оболочках) высыпаний, сопутствующей соматической патологии, характеру предшествовавшей терапии. В I группе ее получали 8(40%) больных, в том числе системными кортикостероидными гормонами - 4 (20%), во II группе - 20(100%) и 12(60%) соответственно.

С целью более объективной оценки эффективности комплексного использования ЭФХТ при КПЛ, также были выделены:

III (контрольная) группа из 20 больных распространенным типичным КПЛ, включавшая 8 мужчин и 12 женщин в возрасте от 42 до 69 лет

(53±5,5лет) с продолжительностью болезни от 1 до 6 месяцев (в среднем 4,3±1,2 мес.) получавших только рутинную терапию;

IV (контрольная) группа из 20 больных распространенным типичным КПЛ, включавшая 7 мужчин и 13 женщин в возрасте от 51 до 68 лет (52±6,3 лет) с продолжительностью болезни от 7 месяцев до 20 лет (в среднем 17,4±2,3 мес.), получавших рутинную терапию.

Последние группы были примерно одинаковыми по предшествовавшей терапии, которую в III группе получали 11(55%) и 2(10%) больных системными кортикостероидными гормонами, в IV группе - 20(100%) и 10(50%) соответственно.

Иммунологические исследования пациентам I и II групп проводились дважды: до и через 7-10 дней после ЭФХТ.

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

Методика ЭФХТ

Выделение мононуклеарных клеток проводили с помощью клеточного сепаратора «НАЕМОНЕТИКС MCS+» (USA) 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 200,0 мл. Клеточную суспензию подвергали ультрафиолетовому воздействию на аппарате УФО «ЮЛИЯ» при длине волны 380-420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8-1,2 дж/см². В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат аммифурин в дозе 0,6 мг/кг, который пациент принимал за 2 часа до процедуры. После воздействия УФ облучением, клеточную суспензию реинфузировали в течение 30 мин [16].

Процедура проводилась через 1-2 дня, на курс 3-4 сеанса.

Статистический и корреляционный анализ проводили с использованием программы Statistica v.6.0.

Результаты и их обсуждение

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

У пациентов I группы положительная динамика отмечалась через 2-7 дней (4,5±1,6), у каждого из 20 больных прекратился зуд, значительно уменьшилась инфильтрация и гиперемия очагов поражения, полный регресс высыпаний на коже и слизистых оболочках произошел в 17 (85%) случаях, частичный эффект был в 3 (15%) случаях (рис.1-2).

У пациентов II группы положительная динамика после рутинной терапии с ЭФХТ отмечалась через 3-7 дней (5,2±2,1), у каждого



Рис. 1,2. Больная Б. 49 лет, больна около месяца. Высыпания в области нижней конечности до и после лечения. Множественные плоские, блестящие розовые с фиолетовым оттенком полигональные папулы с четкими границами и центральным пупковидным вдавлением, и сеткой Уикхема на поверхности. Отдельные папулы группируются в бляшки величиной до 10 см, покрытые сероватыми чешуйками на поверхности. Выраженный отек. После проведения ЭФХТ отек спал, высыпания разрешились, на их месте осталась гиперпигментация. Фото через 1 месяц.

из 20 больных прекратился зуд, значительно уменьшилась инфильтрация и гиперемия очагов поражения, полный регресс высыпаний на коже и слизистых оболочках произошел в 13 (65%) случаях, частичный – в 7 (35%), в том числе в каждом из случаев overlap- синдрома (с дискоидной красной волчанкой, буллезным пемфигоидом), у которых регрессировали высыпания на коже и слизистых оболочках (рис. 3-4).

У пациентов контрольной III группы зуд исчез на 9-13 день ($11,3 \pm 3,5$ день) болезни, регресс высыпаний начинался в сроки от 5 до 10 дней ($7,6 \pm 2,9$ дня). За период лечения в стационаре клиническое выздоровление было достигнуто в 5 (25%), улучшение – в 14 (70%), эффект отсутствовал в 1 (2,5%) случаях.

У пациентов контрольной IV группы зуд исчез на 10-15 день ($13,1 \pm 3,3$ дня) болезни, регресс высыпаний начинался в сроки от 7 до 13 дней ($9,6 \pm 1,9$ дня). За период лечения в стационаре клиническое выздоровление было достигнуто в 3 (15%), улучшение – в 15 (75%), эффект отсутствовал в 2 (5%) случаях.

При изучении отдаленных результатов в сроки от 4 до 48 месяцев ($25,3 \pm 8,3$ месяцев) в I группе рецидивов не было, во II группе в сроки от 4 до 48 месяцев ($28,7 \pm 7,9$ месяцев) рецидив был отмечен в 1 (2,5%) случае на сроке в 1 месяц после окончания лечения с стационаре, после проведения повторного курса ЭФХТ высыпания быстро (через 5 дней) разрешились, через 6 месяцев рецидив отсутствовал.

В III контрольной группе в сроки от 3 до 48 месяцев ($22,2 \pm 9,2$ месяцев) рецидив был отмечен в 6 (30%) случаях : в сроки до 1 месяца- у 1, от 1 до 6 месяцев - у 3, до 2 лет – у 1, до 3 лет- у 1 пациента.

В IV контрольной й группе в сроки от 3 до 48 месяцев ($26,1 \pm 8,7$ месяцев) рецидив был отмечен в 9 (45%) случаях : в сроки до 1 месяца- у 2, от 1 до 6 месяцев - у 3, до 1 года – у 1, до 2 лет – у 2, до 4 лет – у 1 пациента.

Таким образом, ЭФХТ показала высокую клиническую эффективность при хорошей переносимости.

Результаты иммунологических обследования пациентов I и II групп до и после ЭФХТ представлены в табл. 1 и 2.

В подострой стадии типичного КПЛ иммунные нарушения характеризуются патологической агрессией со стороны аутореактивных CD8 Т-лимфоцитов, способных мигрировать через сосудистый эндотелий к кератиноцитам, на что указывает достоверное повышение CD8 ($0,74 \pm 0,14$ 109/л при норме $0,31 \pm 0,01$ 109/л) клеток и их высокая корреляционная связь с молекулами HLA-DR ($r=0,82$; $p<0,05$) и интегриновой молекулой адгезии CD11b+ ($r=0,58$, $p<0,05$) (рис.5); в хронической - иммуновоспалительный процесс обусловлен преимущественно активированными CD16+ клетками, имеющими возможность к трансэндотелиальной миграции, что обусловлено увеличенным их количеством, ассоциацией с молекулами HLA-DR+ ($r=0,68$, $p<0,05$) (рис.6) и молекулами адгезии CD11b+ ($r=0,89$, $p<0,01$).



Рис. 3,4. Динамика процесса в области голеностопного сустава. Пациент 3. 23 лет, болен около года. У пациента типичный распространенный красный плоский лишай. На коже в проекции голеностопных суставов процесс представлен блестящими полигональными розоватыми папулами, склонными к слиянию в бляшки, некоторые из них с пупковидным вдавлением в центре; отдельные элементы с гиперпигментацией. После проведения ЭФХТ папулы уплостились, на месте большей части высыпаний- гиперпигментация. (фото через 1 неделю).

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей до и после ЭФХТ в I группе пациентов (M+m)

Изучаемый маркер	Здоровые доноры (n = 18)		Этап обследования				P
	%	10 ⁹ /л	До ЭФХТ (n=20)		После ЭФХТ (n=20)		
			%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	
Лимфоциты	24,0 ±3,2	1,20 ±1,30	29,9 ±8,56	1,81 ±0,52	27,8 ±13,1	1,53 ±0,72	
CD3	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	37,1 ±1,2	0,45 ±0,01	41,8 ±14,0	0,76 ±0,25	43,7 ±7,16	0,67 ±0,12	*
CD8	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	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/CD 8 (ед)	1,5 ±0,4	-	1,05 ±0,53	-	1,5 ±0,28	-	* **
CD11b	26,8 ±0,8	0,32 ±0,01	36,0 ±16,5	0,65 ±0,30	33,0 ±17,3	0,50 ±0,26	
HLA-DR	9,8 ±0,5	0,12 ±0,01	18,8 ±7,7	0,34 ±0,14	22,4 ±9,53	0,34 ±0,15	*
CD25	4,2 ±0,2	0,05 ±0,01	20,8 ±10,4	0,38 ±0,19	18,0 ±7,77	0,27 ±0,12	*

* Достоверно между нормой и больными КПЛ I группы до ЭФХТ

** Достоверно между больными КПЛ I группы до и после ЭФХТ

Таблица 2. Динамика иммунологических показателей до и после ЭФХТ во II группе пациентов (M+m)

Изучаемый маркер	Здоровые доноры (n = 18)		Этап обследования				P
	%	10 ⁹ /л	до ЭФХТ (n=20)		После ЭФХТ (n=20)		
			%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	
Лимфоциты	24,0 ±3,2	1,20 ±1,30	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 ±0,20	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/CD 8 (ед)	1,5 ±0,4	-	1,11 ± 0,75	-	1,4 ±0,42	-	* **
CD11b	26,8 ±0,8	0,32 ±0,01	49,0 ±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	*
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	*

* Достоверно между нормой и больными КПЛ II группы до ЭФХТ

** Достоверно между больными КПЛ II группы до и после ЭФХТ

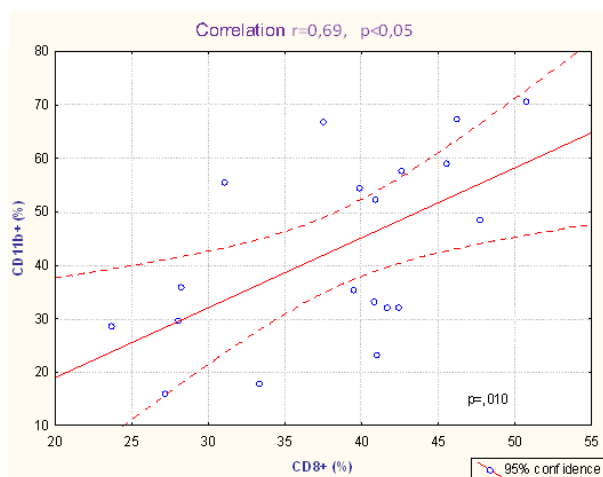


Рис. 5. Корреляция CD8/CD11b в I группе больных

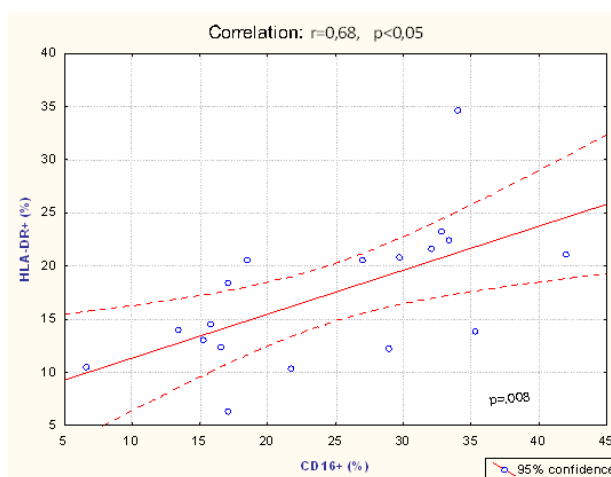


Рис. 6 Корреляция CD16/HLA-DR во II группе больных

После ЭФХТ в I группе отмечалось достоверное снижение количества CD8 Т-лимфоцитов, присутствие же молекулы HLA-DR на этих клетках оставалось в редуцированном количестве ($r=0,75$, $p<0,05$), во II же группе достоверных отличий от нормы в количестве CD8 не было.

При этом отсутствие в I группе корреляции между CD8 и селективной молекулой адгезии CD11b ($r=0,35$, $p>0,05$) (рис. 7) после ЭФХТ сви-

детельствовало о значительном уменьшении возможности трансэндотелиальной миграции этих клеток в очаг воспаления.

Во II группе эффективность ЭФХТ была связана со снижением активности CD16, обусловленной утратой корреляции между HLA-DR и CD16 ($r=0,62$, $p>0,05$) (рис.8). Корреляция же между CD16 и молекулой адгезии CD11b ($r=0,77$, $p<0,05$) независимо от продолжитель-

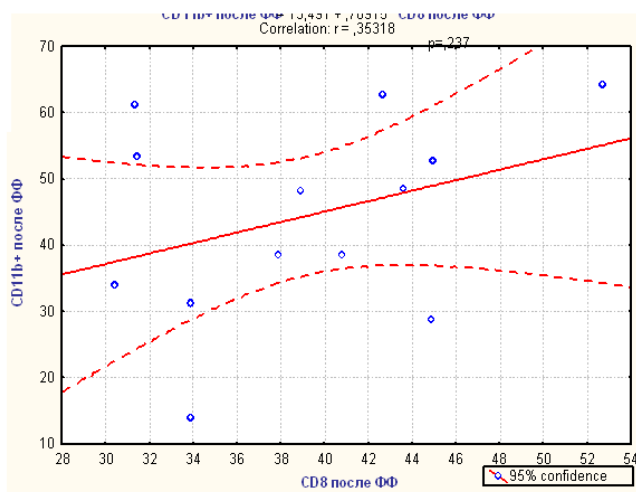


Рис. 7. Корреляция CD8/CD11b после ЭФХТ в I группе

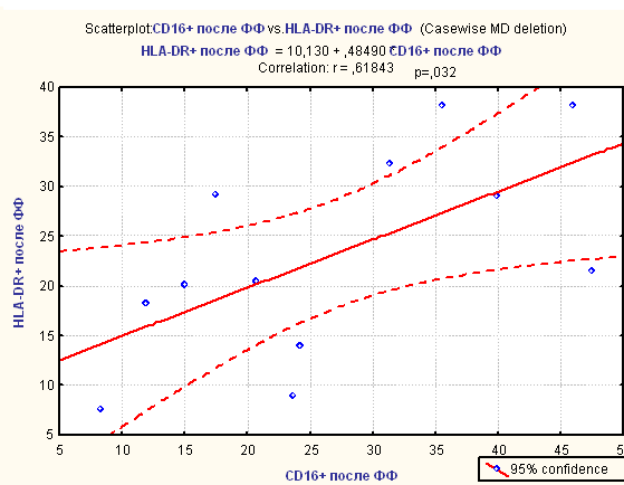


Рис. 8. Корреляция CD16/HLA-DR после ЭФХТ во II группе

ности заболевания свидетельствовала о способности к трансэндотелиальной миграции этих клеток.

Клинико-иммунологический анализ убедительно свидетельствует об эффективности ЭФХТ при изучаемых стадиях КПЛ. В подострой стадии КПЛ он способствовал восстановлению естественных механизмов иммунного ответа, а в хронической – снижению избыточной активности эффекторов врожденного иммунитета, в

том числе, уменьшению количества и активности CD16 клеток. Таким образом, данный метод адаптивной иммунотерапии позволяет эффективно корректировать ключевые изменения в состоянии системы иммунитета, лежащие в основе патогенеза данного заболевания [17, 18].

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят глубже понять механизмы, которые сопровождают столь ярко выраженные клинические эффекты.

Литература

1. Edelson R.L. Photopheresis: a clinically relevant immunobiologic response modifier. Ann. N.Y.Acad.Sci. 1991; Vol.636: 154-164.
2. Knobler R. Photopheresis and the red man syndrome. Dermatol. 1995; Vol.190: 97-98.
3. Zic J., Arzubiaiga C., Salhany K.E., Parker R.A., et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 1992; Vol.27: 729-736.
4. Kerdel F.A. et al. Dermatologic Therapeutics. A pocket guide. New York - Mc Grow-Hill 2005, 563 p.

5. Lodi G., Giullani M., Majorana A. et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicenter study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2004; Vol.151: 1172-1181.
6. McAleer M.A., Murphy M., Bourke J. Retuximab therapy for resistant erosive lichen planus and pyodermagangrenosum. *Br. J. Dermatol.* 2010; Vol.163: 445.
7. Cheng A., Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch. Dermatol.* 2006; Vol.142: 680-682.
8. Zouboulis C.C., Schmuth M., Doepfmer S. et al. Extracorporeal photopheresis of cutaneous T-cell lymphoma is associated with reduction of peripheral CD4+ T lymphocytes. *Dermatology* 1998; Vol. 196: 305-308.
9. Kunte C., Erlenkeuser-Uebelhoer I., Michelsen S. Et al. Behandlung des therapie resistent en erosiven, oralen Lichen ruber mit extrakorporaler Photopherese (ECP). *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2005; Vol. 3: 889-894.
10. Marchesseau-Merlin A.S., Perea R., Kanold J. et al. La photopherese :une alternative therapeutique aux corticoides pour le lichen erosif muqueux corticoresistant. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2008; Vol.135: 209-212.
11. Elewa R., Altenburg A., Zouboulis C.C. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy. *Brit. J. Dermatol.* 2011; Vol.165: 441-443.
12. Guyot A.D., Farhi D., Ingen-Housz-Oro S. et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br. J. Dermatol.* 2007; Vol.156: 553-556.
13. Довжанкий С.И., Слеваренко Р.Р. Клиника, иммунопатогенез и терапия красного плоского лишая. *Российский медицинский журнал* 1998; №6: 348-350.
14. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Молочков А.В. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ-2014.
15. Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Сергеев Ю.В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2003; №3: 10-23.
16. Караулов А.В., Кильдюшевский А.В., Молочкова Ю.В. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2014; №2: 66-73.

Сведения об авторах:

Кильдюшевский Александр Вадимович - ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, д.м.н., профессор

Караулов Александр Викторович - заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, чл.-корр.РАН, заслуженный деятель науки РФ, проф., д.м.н.

Молочкова Юлия Владимировна - научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Поступила 10.07.2014 г.