

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.5-006.61-097

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ

*В. В. Масляков, О. И. Дралина, Е. В. Федотова, Г. В. Захаров**

Саратовский медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Саратов, Россия

IMMUNITY STATUS IN PATIENTS WITH BASAL CELL SKIN CARCINOMA

*V. V. Maslyakov, O. I. Dralina, E. V. Fedotova, G. V. Zakharov**

Saratov Medical Institute "REAVIZ", Saratov, Russian Federation

Цель. Изучить состояние иммунного статуса у пациентов с базально-клеточным раком в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Измерения иммунного статуса проведены у 39 пациентов с базально-клеточным раком. Возраст больных – 65 ± 3 г. Для оценки иммунного статуса определяли содержание различных субпопуляций лимфоцитов в крови, показатели гуморального звена иммунитета, активность данных системы комплемента, содержание цитокинов, параметров фагоцитоза.

Результаты. Установлено, что у пациентов с базально-клеточным раком в клеточном звене системы иммунитета отмечается уменьшение как процентного, так и абсолютного числа лимфоцитов, несущих медиаторы CD16+, CD3+, CD4+ и CD8+, кроме того, отмечается уменьшение индекса соотношения CD4+/CD8+. Вместе с тем регистрируется увеличение лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+. После оперативного лечения отмечается восстановление лишь лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+, остальные показатели не изменяются и остаются сниженными. В гуморальном звене системы иммунитета до начала операционного лечения зарегистрировано снижение количества IgG, а также общего количества комплемента, его C3- и C4-фракций, ФНО- α , ИЛ1 β , ИЛ-6, ИФ- γ , фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, СТ-сп., СТ-ст. при этом происходит увеличение ЦИК. На седьмые послеоперационные сутки отмечается частичное восстановление показателей гуморального звена системы иммунного статуса: восстанавливается ЦИК и НСТ-сп., которые стали соответствовать данным группы сравнения, состоящей из относительно здоровых людей. На десятые послеоперационные сутки зарегистрировано восстановление такого показателя, как НСТ-ст., кроме того происходило частичное восстановление такого показателя, как IgG. Однако этот показатель оставался сниженным по сравнению с данными группы сравнения.

Ключевые слова. Базально-клеточный рак, иммунный статус, послеоперационный период.

© Масляков В. В., Дралина О. И., Федотова Е. В., Захаров Г. В., 2014

e-mail: saratov@reaviz.ru

тел. 8 (8452) 74-27-21

[Масляков В. В. – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и связям с общественностью, заведующий кафедрой клинической медицины; Дралина О. И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических наук; Федотова Е. В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических наук; Захаров Г. В. (*контрактное лицо) – аспирант кафедры клинической медицины].

Aim. To study the immune status in patients with basal cell skin carcinoma in the postoperative period.

Materials and methods. The immune status changes were performed in 39 patients with basal cell skin carcinoma (BCSC). Patients' age was 65 ± 3 years. To assess the immune status, content of different lymphocyte subpopulations in blood, immune humoral component indices, cytokine content, phagocytosis parameters were determined.

Results. Patients with basal cell carcinoma were established to have in cell component of the immune system decreased percent and absolute number of lymphocytes carrying CD16+, CD3+, CD4+ and CD8+ mediators and lowered CD4+/CD8+ ratio index. At the same time, increase in lymphocytes carrying CD20+ receptors was registered. After surgical treatment, restoration of lymphocytes carrying CD20+ receptors alone was noted; the rest indices were not changed and remained decreased. Before surgical treatment, in the humoral component of the immune system, there was registered a decrease in IgG number, as well as reduction in the total number of complement, its C3- and C4-fractions, TNF- α , IL1- β , IL-6, IF- γ , phagocytic index, phagocytic number, BT-sp., BT-st., with rise in CIC. On the postoperative day 7, a partial restoration of the humoral component indices of the immune status system was detected: CIC and NBT-sp. which became to correspond to the data of the comparison group consisting of relatively healthy persons were also restored. On the postoperative day 10, NBT-st. index was restored, besides, there was a partial restoration of such index as IgG. However, this index remained decreased compared to the data of the comparison group consisting of relatively healthy persons.

Key words. Basal cell skin carcinoma, immune status, postoperative period.

ВВЕДЕНИЕ

Базально-клеточная карцинома (БКК) составляет около 80 % от всех новообразований кожи [2, 4, 5]. Она относится к категории злокачественных патологий преимущественно благодаря своим морфологическим характеристикам – в реальной жизни эта опухоль отличается относительно благополучным течением [7]. Метастазирование отмечается исключительно редко – в научной литературе описано всего несколько сотен подобных случаев. Летальный исход наблюдается не более чем у 0,1 % пациентов с БКК [10]. Однако вопросы, касающиеся изменений иммунного статуса у пациентов с базально-клеточным раком, остаются малоизученными.

Цель исследования – изучить состояние иммунного статуса у пациентов с базально-клеточным раком в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ изменений иммунного статуса проведен у 39 пациентов с БКК в возрасте

65 ± 3 г. У всех больных стадия заболевания составила T1-2N0M0. Исследования проводились до оперативного лечения, в первые послеоперационные сутки, на пятые, седьмые, десятые послеоперационные сутки и через 18 мес. после перенесенной операции. Для сравнения изучены показатели клеточного звена системы иммунитета у 17 относительно здоровых добровольцев того же возраста и пола (группа сравнения 1) и 20 пациентов, оперированных по поводу фибромы кожи (группа сравнения 2), возраст и пол пациентов из группы сравнения 2 совпал с основной группой, изучение показателей проводилось на те же сутки. Всем пациентам диагноз подтвержден морфологически до проведения оперативного лечения. Оперативное лечение выполнялось под местной анестезией, при раке проводилось широкое иссечение образования, при доброкачественном течении – иссечение образования. При изучении иммунного статуса определялись следующие показатели: субпопуляции Т- и В-лимфоцитов: количество в периферической крови лимфоцитов, несущих медиаторы CD3 (зрелые Т-лимфоциты); CD4 (Т-хелперы); CD8 (цитотоксические Т-клетки); CD16

(натуральные киллеры); CD20 (В-клетки), а также соотношение CD4/CD8. Изучение названных показателей выполнялось с помощью проточной цитофлуорометрии с моноклональными антителами. CD25-рецептор к ИЛ-2, маркер активации Т- и В-лимфоцитов, CD95-Fas-антиген, HLA-DR-маркер активации Т-лимфоцитов – в микроварианте комплементзависимого лимфоцитотоксического теста [6]. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось турбодиметрическим методом. Для этого исследования применяли 3,5 % раствор полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д (США) в фосфатном буфере (рН 8,4). Результаты учитывали на спектрометре СФ-46 при длине волны 450 нм и выражали в условных единицах. Общее содержание IgG, М, А – по методу простой радиальной иммунодиффузии по Mancini [9], а также IgE, определяемый по методу ИФА. Содержание С3-, С4-компонентов комплемента, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ (ИНФ- γ), ИЛ-4, ИЛ-10 в плазме крови определяли с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) [2]. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивалось по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ) [3]. Активность кислородсодержащих систем нейтрофилов – по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного (НСИ-ст.) зимозаном [1, 8].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики медико-биологического профиля. Обработка включала расчет медиан и верхних и нижних квартилей, а также определение достоверности различий (p) с использованием критерия Манна – Уитни для независимых групп и критерия Уилкоксона для зависимых. Для этой цели применяли персональный компьютер с пакетом прикладных программ Statistica 6.0 или Excel (Microsoft, 2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с БКК до проведенного оперативного лечения отмечается снижение как доли, так и абсолютного числа лимфоцитов, несущих рецепторы CD16+, CD3+, CD4+ и CD8+, кроме того, отмечается уменьшение индекса соотношения CD4+/CD8+. Вместе с тем регистрируется увеличение количества лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+. В группе пациентов с доброкачественными образованиями кожи отмечаются изменения лишь некоторых показателей лимфоцитов: снижение как долевого, так и абсолютного числа несущих рецепторы CD8+, при этом отмечается увеличение процентного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+. Остальные показатели не изменялись и соответствовали данным, полученным в группе относительно здоровых людей (табл. 1).

При изучении содержания различных субпопуляций лимфоцитов в крови нами установлено, что на первые сутки изменений во всех группах не зафиксировано, все изучаемые показатели соответствовали данным, полученным до проведения оперативного лечения. На пятые послеоперационные сутки в группе пациентов, оперированных по поводу БКК и доброкачественных образований кожи, отмечается статистически достоверное снижение доли лимфоцитов, несущих рецепторы CD16+, CD20+, CD3+, CD4+ и CD8+, при этом абсолютное содержание лимфоцитов не изменялось и соответствовало данным до оперативного лечения. На седьмые послеоперационные сутки в группе пациентов, оперированных по поводу доброкачественных образований кожи, происходит восстановление всех показателей клеточного звена системы иммунитета, так как полученные показатели соответствовали таковым в 1-й группе сравнения. В то же время у пациентов, оперированных по поводу БКК, изменений в содержании различных субпопуля-

Таблица 1

Содержание различных субпопуляций лимфоцитов в крови пациентов основной и группы сравнения до оперативного лечения ($M \pm m$)

Субпопуляции лимфоцитов	Результаты в группах					
	основная (n=39)		группа 1 (n=17)		группа 2 (n=20)	
	%	абс., 10 ⁹ /л	%	абс., 10 ⁹ /л	%	абс., 10 ⁹ /л
CD3 ⁺	43±1,2*	0,9±1,1*	61±1,3	1,6±1,4	61±1,3	1,5±1,4
CD4 ⁺	34±1,4*	0,8±1,4*	48±1,4	1,3±2,3	48±1,4	1,2±2,3
CD8 ⁺	8±1,1*	0,1±1,2*	15±0,6	0,4±1,2	13±0,6*	0,2±1,2*
CD16 ⁺	6±1,4*	0,2±1,1*	15±1,4	0,5±1,3	15±1,4	0,4±1,3
CD20 ⁺	12±1,1*	0,6±1,4*	8±2,1	0,3±1,2	10±2,1*	0,2±1,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,5±1,3*		1,6±1,3		1,5±1,7	

Примечание: * – здесь и далее различие с основной группой достоверно – $p < 0,05$.

ций лимфоцитов в крови не отмечалось, полученные данные соответствовали таковыми на пятые послеоперационные сутки. Частичное восстановление показателей субпопуляций лимфоцитов в крови у пациентов с БКК отмечалось на десятые послеоперационные сутки, когда происходила нормализация показателей как долевого, так и абсолютного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+. Остальные значения показателей увеличивались и соответствовали таковым, полученным до оперативного лечения, вместе с тем они были статистически достоверно снижены по сравнению с данными относительно здоровых людей.

При изучении субпопуляций лимфоцитов в крови в отдаленном послеоперационном периоде (18 мес.) выявлено, что полученные результаты не изменялись и соответствовали данным, зафиксированным на десятые послеоперационные сутки (табл. 2).

В результате проведенного анализа исследуемых показателей гуморального звена иммунитета, активности данных системы комплемента, содержания цитокинов, параметров фагоцитоза установлено, что до начала оперативного лечения в группе пациентов с БКК зарегистрировано снижение количества IgG, а также общего количества комплемента, его C3- и C4-фракций, содержание цитокинов в крови ФНО- α , ИЛ1- β ,

ИЛ-6, ИНФ- γ , показателей фагоцитоза – ФИ, ФЧ, СТ-сп., СТ-ст., отмечалось увеличение ЦИК. В группе пациентов с доброкачественными образованиями кожи выявлено статистически достоверное снижение ФНО- α , ИНФ- γ , увеличение количества ЦИК. В первые послеоперационные сутки показатели гуморального звена иммунитета, активность данных системы комплемента, содержания цитокинов, параметров фагоцитоза не изменялись и соответствовали данным, полученным до оперативного лечения. На пятые послеоперационные сутки в группе пациентов с доброкачественными образованиями кожи происходило частичное восстановление показателей гуморального звена иммунитета, активности системы комплемента, содержания цитокинов, параметров фагоцитоза. Зарегистрировано восстановление значений показателей ЦИК и ИНФ- γ , которые стали соответствовать данным в группе сравнения. Остальные показатели не изменялись. В группе пациентов с БКК изменений в исследуемых показателях не выявлено. На седьмые послеоперационные сутки в группе оперированных по поводу доброкачественных образований кожи отмечалось восстановление всех показателей гуморального звена иммунитета, активности системы комплемента, содержание цитокинов, параметров фагоцитоза – количество

Содержание различных субпопуляций лимфоцитов в крови у пациентов основной и группы сравнения в отдаленном послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Субпопуляции лимфоцитов	Результаты в группах					
	основная (n=39)		группа 1 (n=17)		группа 2 (n=20)	
	%	абс., 10^9 /л	%	абс., 10^9 /л	%	абс., 10^9 /л
CD3 ⁺	43 ± 1,2*	0,9 ± 1,1*	61 ± 1,3	1,6 ± 1,4	60 ± 1,3	1,5 ± 1,4
CD4 ⁺	34 ± 1,4*	0,8 ± 1,4*	48 ± 1,4	1,3 ± 2,3	47 ± 1,4	1,2 ± 2,3
CD8 ⁺	8 ± 1,1*	0,1 ± 1,2*	15 ± 0,6	0,4 ± 1,2	14 ± 0,6	0,4 ± 1,2
CD16 ⁺	6 ± 1,4*	0,2 ± 1,1*	15 ± 1,4	0,5 ± 1,3	14 ± 1,4	0,4 ± 1,3
CD20 ⁺	8 ± 1,1	0,3 ± 1,4*	8 ± 2,1	0,3 ± 1,2	8 ± 2,1	0,2 ± 1,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,5 ± 1,3*		1,6 ± 1,3		1,5 ± 1,7	

ФНО-α стало соответствовать таковому в группе сравнения. В группе пациентов с БКК отмечалось частичное восстановление показателей гуморального звена иммунитета: уровня ЦИК и НСТ-сп., которые стали соответствовать таковым в группе относительно здоровых. На десятые послеоперационные сутки в группе пациентов, оперированных по поводу доброкачественных образований кожи, изменений не выявлено, все показатели соответствовали результатам, полученным на седьмые послеоперационные сутки и данным в группе сравнения. В группе пациентов, оперированных по поводу БКК, зарегистрировано восстановление такого показателя, как НСТ-ст., кроме того, происходило частичное восстановление такого показателя, как уровень IgG. Однако показатель IgG оставался сниженным по сравнению с уровнем в группе сравнения, состоящей из относительно здоровых людей (табл. 3).

Таким образом, важное значение в развитии БКК отводится формированию иммунного ответа на опухоль как со стороны врожденных (естественные киллеры), так и приобретенных механизмов иммунитета. В группе пациентов с доброкачественными образованиями кожи отмечается изменение лишь некоторых показателей лимфоцитов: снижение как доли, так и абсолютного числа лимфоцитов, несущих рецепторы CD8⁺, при

этом отмечается увеличение процентного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD20⁺. После оперативного лечения у пациентов, оперированных по поводу доброкачественных образований кожи, происходит восстановление всех субпопуляций лимфоцитов в крови на седьмые послеоперационные сутки. У пациентов с БКК отмечается восстановление лишь лимфоцитов, несущих рецепторы CD20⁺, остальные показатели не изменяются и остаются сниженными. В гуморальном звене системы иммунитета в группе больных БКК до начала оперативного лечения зарегистрировано снижение количества IgG, а также общего количества комплемента, его С3- и С4-фракций, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИНФ-γ, ФИ, ФЧ, СТ-сп., СТ-ст., при этом происходило увеличение количества ЦИК. Можно предположить, что в развитии опухоли имеют значения следующие факторы: IgG, а также общее количество комплемента, его С3- и С4-фракций, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФИ, ФЧ, СТ-сп., СТ-ст., данное предположение подтверждается тем, что в группе пациентов с доброкачественными опухолями эти показатели не изменялись. В ходе исследования мы предполагаем, что гуморальное звено системы иммунитета у пациентов с БКК имеет следующий механизм: снижение провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ-γ, что, вероятно,

Таблица 3

Показатели гуморального звена иммунитета, активность данных системы комплемента, содержание цитокинов, параметры фагоцитоза у пациентов основной группы и группы сравнения на десятые послеоперационные сутки ($M \pm m$)

Показатель	Результаты в группах		
	основная (n=39)	группа 1 (n=17)	группа 2 (n=20)
IgA, г/л	1,3 ± 2,2	1,3 ± 2,2	1,3 ± 2,2
IgG, г/л	5,3 ± 3,4*	6,3 ± 3,4	6,3 ± 3,4
IgM, г/л	2,4 ± 1,3	2,4 ± 1,3	2,4 ± 1,3
IgE, г/л	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,3
Общее количество комплемента, МЕ/мл	118 ± 1,4*	221 ± 2,4	221 ± 2,4
C3-фракция комплемента, г/л	9,5 ± 1,6*	12,5 ± 1,6	12,5 ± 1,6
C4-фракция комплемента, г/л	0,11 ± 1,3*	0,18 ± 1,3	0,18 ± 1,3
C1-инг. нг/мл	220,4 ± 2,4	220,4 ± 2,4	220,4 ± 2,4
ЦИК, усл. ед.	31 ± 1,89	30 ± 1,4	30 ± 1,4
ФНО-α, пг/мл	2,69 ± 2,2*	3,69 ± 2,2	3,63 ± 2,2
ИЛ-1β, пг/мл	3,94 ± 1,2*	5,94 ± 1,1	5,94 ± 1,1
ИЛ-6, пг/мл	0,32 ± 1,2*	1,48 ± 2,2	1,48 ± 2,2
ИЛ-8, пг/мл	26,1 ± 1,2	26,1 ± 1,2	26,1 ± 1,2
ИЛ-4, пг/мл	0,81 ± 1,1	0,81 ± 1,1	0,81 ± 1,1
ИЛ-10, пг/мл	29,8 ± 3,3	29,8 ± 3,3	29,8 ± 3,3
ИЛ-2, пг/мл	0,08 ± 2,1	0,08 ± 2,1	0,08 ± 2,1
ИНФ-γ, пг/мл	2,02 ± 1,4*	4,02 ± 1,1	4,01 ± 1,1
Фактор Н, нг/мл	32,8 ± 2,3	32,8 ± 2,3	32,8 ± 2,3
ФИ, %	44,2 ± 1,1*	53,2 ± 1,1	53,2 ± 1,1
ФЧ, абс.	3,12 ± 2,1*	5,81 ± 2,1	5,81 ± 2,1
НСТ-сп., %	24,9 ± 1,2	25,1 ± 1,2	25,1 ± 1,2
НСТ-ст., %	30,9 ± 1,3	31,4 ± 1,3	31,4 ± 1,3

Примечание: * – знак статистической достоверности по сравнению с данными группы относительно здоровых людей.

свидетельствует о снижении противовирусной защиты, данное состояние может сопровождаться уменьшением уровня концентрации IgG и уменьшением спонтанного и стимулированного СТ-теста. Полученные факты могут оцениваться как некоторое усиление адаптивного иммунитета при БКК. Данная патология развивается на фоне иммунодефицитного состояния, что подтверждается снижением значений таких показателей, как ФИ, ФЧ, уменьшением количества комплемента, а также снижением фагоцитоза вследствие генерации ней-

трофилами крови активных форм кислорода, что может быть проявлением снижения клеточного звена врожденного иммунитета. Выполнение оперативного лечения не приводит к ликвидации иммунодефицитного состояния. При этом у пациентов с доброкачественными опухолями в патогенезе заболевания имеет значение снижение ФНО-α, что приводит к уменьшению ИНФ-γ. При проведении оперативного вмешательства у пациентов с доброкачественными образованиями происходит восстановление данных показателей.

Выводы

1. Базально-клеточный рак кожи развивается в том случае, когда происходит уменьшение как доли, так и абсолютного числа лимфоцитов, несущих рецепторы CD16+, CD3+, CD4+. Вместе с тем регистрируется увеличение количества лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+. Все показатели субпопуляций лимфоцитов в крови снижаются на пятые послеоперационные сутки и частично восстанавливаются на десятые послеоперационные сутки, когда отмечается нормализация значений как относительного, так и абсолютного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+.

2. Изменения в гуморальном звене иммунитета, активности данной системы комплемента, содержания цитокинов в группе пациентов с базально-клеточным раком, имеет следующий механизм: снижение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ- γ), что свидетельствует о снижении противовирусной защиты, это состояние сопровождается уменьшением уровня концентрации IgG и уменьшением спонтанного и стимулированного СТ-теста. Данная патология развивается на фоне иммунодефицитного состояния, что подтверждается снижением значений таких показателей, как ФИ, ФЧ, уменьшением количества комплемента. Частичное восстановление исследуемых показателей происходит на седьмые и десятые послеоперационные сутки, когда восстанавливаются ЦИК и НСТ-сп., а на десятые – НСТст., кроме того, частично выравнивается уровень IgG, однако выполнение оперативного лечения не приводит к ликвидации иммунодефицитного состояния.

Библиографический список

1. *Виксман М.Е., Маянский А.Н.* Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: методические рекомендации. Казань 1979; 42.
2. *Караулов А.В.* Клиническая иммунология. М.: Медицина 2008; 40.
3. *Медведев А.Н., Чаленко В.В.* Способы исследования поглотительной фазы фагоцитоза. Лаб. дело 1991; 2: 19–20.
4. *Петрунин Д.Д.* Новые подходы к иммунотерапии базально-клеточного рака кожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011.
5. *Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И.* Современные подходы к профилактике рака кожи. Кремлевская медицина 2000; 1: 48–51.
6. *Тоталян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н.* Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Мед. иммунология 1999; 1 (5): 21–43.
7. *Чиссов В.И., Старинский В.Д., Ковалев Б.Н.* Стратегия и тактика онкологической службы России на современном этапе. Российский онкологический журнал 2006; 3: 4–7.
8. *Щербakov В.И.* Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам. Лаб. дело 1989; 1: 30–33.
9. *Mancini J., Carhjonara A.O., Heremans Y.* Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Inf. J. Immunochemistry 1965; 2: 235–254.
10. *Chinem V.P., Miot H.A.* Epidemiology of basal cell carcinoma. An. Bras. Dermatol. 2011; 86: 292–305.

Материал поступил в редакцию 20.09.2014