

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

34•2014

ISSN 2072-0505

Эруптивная кератоакантома
типа Гржебовски

Терапия акне с применением
гомеопатических средств

О проблеме диагностики
и дифференциальной диагностики
аутоиммунной пузырчатки

Дерматоскопические критерии
базалиом различного
морфологического строения

Ассоциация доброкачественных
эпителиальных неоплазий с вирусом
папилломы человека рода *beta*

Клиническая эффективность
экстракорпоральной фотохимиотерапии
при красной волчанке

Перианальные кондиломы.
Клиника, диагностика,
перспективы лечения

Иммунотерапевтический
метод лечения больных
саркомой Капоши

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО

240 ЛЕТ НА БЛАГО И ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ

Апрель 2014
Зарегистрирован
в России

КСОЛАР, ИЗМЕНЯЮЩИЙ ЖИЗНЬ

44 % пациентов избавились от зуда и высыпаний
благодаря препарату Ксолар в дозе 300 мг
через 12 недель¹⁻⁴



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Ксолар
омализумаб

Новые возможности лечения ХИК

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МНН: омализумаб. Лекарственная форма. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК) а также вспомогательные вещества. **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение **хронической идиопатической крапивницы**, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** Атопическая бронхиальная астма: В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гелиминтных инфекций, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сыровоточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сыровоточная

болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто – у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: гелиминтные инфекции, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алоpecia, отек суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.

1. Инструкция по применению препарата Ксолар. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР ЛСР-000082. 2. Saini S. S., et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013; 111 (Suppl.5): A18. 3. Maurer M. et al. *N Engl J Med*, 2013; 368: 924-935. 4. Kaplan A. et al. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-109.

ООО «Новartis Фарма»
125315 Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.
Тел. +7 495 967 12 70, факс. +7 495 967 12 68
www.novartis.ru

312353/XOL/A4/1114/2000

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 6 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

№ 34'2014

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна
Москва, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Агафонов Борис Валентинович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Де Херт Стефан, д-р, проф.
Гент, Бельгия

Калинин Ариан Павлович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН,
д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Круглов Евгений Ефимович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,
проф.
Москва, Российская Федерация

Оноприенко Геннадий Алексеевич, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,
проф.
Москва, Российская Федерация

Палеев Николай Романович, академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Райниш Уолтер, д-р, проф.
Гамильтон, Канада

Шабалин Владимир Николаевич,
академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, проф.
Нижний Новгород, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Вишнякова Мария Валентиновна, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Волошин Виктор Парфентьевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Герасименко Марина Юрьевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Древаль Александр Васильевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Егоров Виктор Иванович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Котов Сергей Викторович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Куликов Дмитрий Александрович, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Мазурин Валентин Сергеевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д-р техн. наук
Москва, Российская Федерация

Руденко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Рябцева Алла Алексеевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Урсова Наталия Игоревна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Федорова Светлана Ивановна, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Шатохина Светлана Николаевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Подписной индекс 81988
«Газеты. Журналы» ОАО Агентство «Роспечать»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2014 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISBN ISBN 978-5-98511-253-5
ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. вхо-
дит в Перечень ведущих российских рецензируе-
мых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук, Высшей аттестационной
комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции журнала «Альманах клинической
медицины».

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru



Содержание

История МОНИКИ

Молочков В.А., Молочков А.В., Оноприенко Г.А., Романенко Г.Ф.

История клиники дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 6

Дерматология

Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В.

О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки 9

Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Багати Л.С.

Клиническая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при красной волчанке 15

Молочков В.А.

Лечение псориаза гомеопатическими препаратами 20

Якубовская Е.С.

К вопросу о выявлении псориазического артрита у больных псориазом 26

Молочков А.В., Романко Ю.С., Казанцева К.В., Сухова Т.Е., Попучиев В.В., Третьякова Е.И., Матвеева О.В., Кунцевич Ж.С., Молочкова Ю.В., Прокофьев А.А., Дибирова С.Д.

Лазероиндуцированная термотерапия и фотодинамическая терапия в дерматологии: возможности и перспективы 30

Дерматоонкология

Молочков В.А., Кунцевич Ж.С., Бобров М.А., Дибирова С.А.

Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски 36

Альбанова В.И.

Множественные злокачественные опухоли у ребенка 8 лет с пигментной ксеродермой (описание случая) 42

Молочков В.А., Корнева Л.В., Снарская Е.С., Щербакова Е.О., Полянская А.А., Нодельман Е.К.

Ассоциация доброкачественных эпителиальных неоплазий с вирусом папилломы человека рода *beta* 47

Молочков В.А., Корнева Л.В., Снарская Е.С., Щербакова Е.О., Полянская А.А., Трофимова О.Б.

Сравнительный анализ ассоциации себорейного кератоза с вирусом папилломы человека у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов 52

Матвеева О.В., Сухова Т.Е., Третьякова Е.И.

Фотодинамическая терапия различных клинических форм базальноклеточного рака кожи 56

Третьякова Е.И., Сухова Т.Е., Матвеева О.В.

Гель Эгаллохит при проведении лазероиндуцированной термотерапии поверхностной и микронодулярной базалиомы 60

Хлебникова А.Н., Новоселова Н.В.

Дерматоскопические критерии базалиом различного морфологического строения 65

Карташова М.Г., Кильдюшевский А.В., Молочков А.В.

Иммунотерапевтический метод лечения больших саркомой Капоши 71

Хамаганова И.В., Померанцев О.Н., Новожилова О.Л., Митрошина В.П., Швеиц О.И.

Никотинамид в комплексной терапии крупнобляшечного парапсориаза и ранних стадий Т-клеточных злокачественных лимфом 78

Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Александрова Н.М.

Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза (описание случаев) 81

Косметология

Молочков А.В., Хлебникова А.Н.

Возможности липосомальной косметики Айсид в лечении хронических дерматозов (обзор литературы) 85

Коляденко В.Г., Головченко Д.Я., Попова Л.И.

Терапия акне с применением гомеопатических средств 91

Венерология

Антипова Е.В., Филиппенко В.А., Кузнецова Е.В., Фабрикова Е.А., Давидович Д.Л., Соломка А.Я.

Перианальные кондиломы: клиника, диагностика, перспективы лечения 96

Молочков В.А., Молочкова Ю.В.

Индинол Форто и Эгаллохит в терапии остроконечных и гигантских кондилом 100

Петрова М.С., Кильдюшевский А.В., Молочкова Ю.В.

Фотоферез в комплексном лечении урогенитального реактивного артрита (болезни Рейтера) 106

Молочков В.А.

Силденафил и хронический простатит 108

Дорогие читатели!



Настоящий номер «Альманаха клинической медицины», посвященный вопросам дерматовенерологии, основан в первую очередь на результатах научных исследований по «разработке и совершенствованию методов ранней диагностики и лечения больных злокачественными эпителиальными новообразованиями кожи, саркомой Капоши, Т-клеточной лимфомой кожи и аутоиммунными дерматозами», на работах, выполненных в соответствии с долгосрочной целевой программой Министерства здравоохранения Московской области, грантом президента Российской Федерации «Совершенствование методов диагностики и лечения наиболее распространенных злокачественных сосудистых и лимфопролиферативных новообразований кожи», а также на результатах клинических испытаний ряда новых лекарственных препаратов, проводившихся в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ). В этот выпуск журнала вошли материалы кандидатских и докторских диссертационных работ, подготовленных к защите в 2014–2015 гг. Это первый опыт такого монотематического дерматовенерологического издания как за время существования журнала, так и за 80-летний период работы кожной клиники МОНИКИ.

За эти годы клиника стала одним из ведущих медицинских научно-исследовательских центров страны, где с современных позиций и на высоком профессиональном уровне решаются задачи диагностики и лечения тяжелых, в том числе системных, дерматозов, новообразований кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Несмотря на очевидные проблемы современного российского здравоохранения, в работе клиники сохраняются и приумножаются лучшие традиции отечественной и мировой медицины, приоритет в развитии которых принадлежит основателям российской школы дерматоонкологии Г.Б. Бельякову и Б.А. Беренбейну и российской школы малой урологии – Б.Н. Хольцову, И.М. Порудоминскому, И.И. Ильину. С 2001 г. на базе клиники развернута кафедра кожных и венерических болезней факультета последипломного обучения врачей ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Работы ее сотрудников также включены в этот номер журнала.

Традиционно в проводимых в клинике научных исследованиях активно участвуют другие подразделения МОНИКИ: патологоанатомическое (руководитель – профессор И.А. Казанцева), кардиопульмонологии (руководитель – профессор Ф.Н. Палеев), трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции (руководитель – профессор А.В. Ватазин), кафедра семейной медицины факультета усовершенствования врачей (заведующий – профессор Б.В. Агафонов). Важное место в научной работе мы отводим связям с ведущими научными медицинскими центрами страны – Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова, Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина, Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена, Медицинским радиологическим научным центром им. А.Ф. Цыба (Обнинск), Гематологическим научным центром, Научно-исследовательским институтом морфологии человека РАН.

Мы благодарны всем авторам номера за активное участие в его подготовке и выражаем искреннюю заинтересованность в дальнейшем плодотворном сотрудничестве.

Руководитель клиники дерматовенерологии
и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Молочков

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI), Mos-
cow, Russian Federation

Publication frequency: 6 issues per year

Number 34 • November 2014

EDITOR-IN-CHIEF

Paleev Filipp Nikolaevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Deputy Chief Editor

Molochkov Anton Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Managing Editor

Parpara Olesya Anatol'evna
Moscow, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Agafonov Boris Valentinovich, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

De Hert Stefan, MD, PhD, Prof.
Ghent, Belgium

Kalinin Arian Pavlovich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kruglov Evgeniy Efimovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kushlinskiy Nikolay Evgen'evich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Onoprienko Gennadiy Alekseevich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Paleev Nikolay Romanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Reinisch Walter, MD, PhD, Prof.
Hamilton, Canada

Shabaln Vladimir Nikolaevich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Shakhova Nataliya Mikhaylovna, MD, PhD, Prof.

Nizhny Novgorod, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Belousova Elena Aleksandrovna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vatazin Andrey Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vishnyakova Mariya Valentinovna, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Voloshin Viktor Parfent'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Gerasimenko Marina Yur'evna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Dreval' Aleksandr Vasil'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Egorov Viktor Ivanovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Kotov Sergey Viktorovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kulikov Dmitriy Aleksandrovich, PhD
Moscow, Russian Federation

Mazurin Valentin Sergeevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ovezov Aleksey Muradovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Rogatkin Dmitriy Alekseevich, PhD
Moscow, Russian Federation

Rudenko Mikhail Vladimirovich, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ryabtseva Alla Alekseevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ursova Nataliya Igorevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Fedorova Svetlana Ivanovna, PhD
Moscow, Russian Federation

Shatokhina Svetlana Nikolaevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Subscription index 81988

Gazety-Jurnaly catalog of the Rosspechat Agency

The journal is indexed by Russian index of Scientific
citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2014 MONIKI

www.monikiweb.ru

ISBN ISBN 978-5-98511-253-5

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications. Registra-
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

All articles published in this journal are protected by
copyright, which covers the exclusive rights to repro-
duce and distribute the article. No material published
in this journal may be reproduced photographically
or stored on microfilm, in electronic data base, on
video discs, etc., without first obtaining written
permission from the publisher (respective of the
copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688-3241
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru



Content

History of MONIKI

Molochkov V.A., Molochkov A.V., Onoprienko G.A., Romanenko G.F.

History of the Dermatovenereology and Dermato-Oncology Clinic of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) 6

Dermatology

Makhneva N.V., Davidenko E.B., Beletskaya L.V.

Diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus 9

Molochkov A.V., Kil' dyushevskiy A.V., Karzanov O.V., Bagapsh L.S.

Clinical efficacy of extra-corporeal photochemotherapy in systemic lupus erythematosus 15

Molochkov V.A.

Treatment of psoriasis with homeopathic medicines 20

Yakubovskaya E.S.

Revisiting the diagnosis of psoriatic arthritis in patients with psoriasis 26

Molochkov A.V., Romanko Yu.S., Kazantseva K.V., Sukhova T.E., Popuchiev V.V., Tret'yakova E.I., Matveeva O.V., Kuntsevich Zh.S., Molochkova Yu.V., Prokof'ev A.A., Dibirova S.D.

Laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy in dermatology: opportunities and future horizons 30

Dermato-oncology

Molochkov V.A., Kuntsevich Zh.S., Bobrov M.A., Dibirova S.A.

Eruptive keratoacanthoma of Grzybowski 36

Al'banova V.I.

Multiple malignant tumors in 8-years old boy with xeroderma pigmentosum: a case report 42

Molochkov V.A., Korneva L.V., Snarskaya E.S., Shcherbakova E.O., Polyanskaya A.A., Nodel'man E.K.

Benign epithelial neoplasia associated with beta-human papilloma virus 47

Molochkov V.A., Korneva L.V., Snarskaya E.S., Shcherbakova E.O., Polyanskaya A.A., Trofimova O.B.

Association of seborrheic keratosis and human papilloma virus in immune-suppressed and immunocompetent patients: a comparison study . . . 52

Matveeva O.V., Sukhova T.E., Tret'yakova E.I.

Photodynamic therapy in patients with different clinical forms of basal cell carcinoma of the skin . . . 56

Tret'yakova E.I., Sukhova T.E., Matveeva O.V.

Egallohit gel in patients with laser-induced thermotherapy of superficial and micronodular basalioma 60

Khlebnikova A.N., Novoselova N.V.

Dermoscopic diagnostic criteria in different morphological types of basalioma 65

Kartashova M.G., Kil' dyushevskiy A.V., Molochkov A.V.

Immunotherapeutic method for treatment of Kaposi's sarcoma 71

Khamaganova I.V., Pomerantsev O.N., Novozhilova O.L., Mitroshina V.P., Shvets O.I.

Nicotinamide in complex treatment of large-plaque parapsoriasis and early stages of malignant T-cell skin lymphomas 78

Kil' dyushevskiy A.V., Karzanov O.V., Aleksandrova N.M.

Extra-corporeal photochemotherapy in the treatment of lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides: case reports 81

Cosmetology

Molochkov A.V., Khlebnikova A.N.

Liposomal cosmetics Aicida in the treatment of chronic dermatoses (a review) 85

Kolyadenko V.G., Golovchenko D.Ya., Popova L.I.

Homeopathic medicine in the treatment of acne . . . 91

Venereology

Antipova E.V., Filippenko V.A., Kuznetsova E.V., Fabrikova E.A., Davidovich D.L., Solomka A.Ya.

Perianal condylomas: clinical symptoms, diagnosis and treatment opportunities 96

Molochkov V.A., Molochkova Yu.V.

Indinol Forto and Egallohit in the treatment of condyloma acuminata and giant condyloma 100

Petrova M.S., Kil' dyushevskiy A.V., Molochkova Yu.V.

Photopheresis in the comprehensive treatment of urogenital reactive arthritis (Reiter's disease) . . 106

Molochkov V.A.

Sildenafil and chronic prostatitis 108



История клиники дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Молочков В.А. • Молочков А.В. • Оноприенко Г.А. • Романенко Г.Ф.

В 2015 г. исполняется 80 лет кожной клинике Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). Клиника была создана в 1935 г. при поликлиническом дерматовенерологическом отделении Старо-Екатерининской больницы, в которой в 1895 г. было организовано сифилитическое отделение. В этом отделении известными учеными кафедры кожных и венерических болезней Д.И. Найденовым и Н.П. Мансуровым проводились занятия для студентов Императорского Московского университета. По инициативе профессоров Ф.Н. Гринчара и А.П. Иордана на базе Московской городской больницы и кафедры кожных и венерических болезней Российской государственного медицинского университета была создана кожная клиника Московского областного клинического института (МОКИ-Медвуза). Ее первым руководителем стал заслуженный деятель науки СССР, профессор Ф.Н. Гринчар (1882–1962), крупный организатор здравоохранения, создатель научной дерматовенерологической школы.

К началу Великой Отечественной войны созданная профессором Ф.Н. Гринчаром дерматовенерологическая служба Московской области включала 60 кожно-венерологических диспансеров, отделений и кабинетов, обслуживавших население Московской и части Тульской, Рязанской и Тверской областей с общим населением около 7 млн человек. Работа этой службы основывалась на диспансерных методах, которые включали раннее выявление заболеваний, строгий учет венерических больных, рациональное и активное лечение, обследование семьи заболевшего, выявление источников заражения. Сотрудники кафедры дерматовенерологии МОКИ-Медвуза вели большую работу по повышению квалификации

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по науке, образованию и международным связям¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 46 54. E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

Оноприенко Геннадий Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей¹

Романенко Георгий Федорович – д-р мед. наук, профессор

дерматовенерологов: проводились областные конференции, прерывистые курсы, заседания Московского областного общества дерматовенерологов, межрайонные конференции для медицинских работников – врачей, медицинских и патронажных сестер, сотрудников специализированных микробиологических и серологических лабораторий. К работе дерматовенерологов широко привлекались гинекологи, терапевты, урологи, невропатологи. Все эти организационные мероприятия позволили снизить заболеваемость венерическими и заразными кожными болезнями, возросшую после Первой мировой и Гражданской войн.

В 1941 г. кожная клиника МОКИ располагала 120 койками, имела свои лаборатории, включала дерматовенерологическое, венерологическое и микологическое отделения для взрослых и детей. На кафедре кожных и венерических болезней ежегодно обучались 200–300 студентов. С 1939 г. активно работал Московский областной кожно-венерологический диспансер.

В 1942 г. кожная клиника МОКИ-Медвуза стала отделом вновь созданного Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского – МОНИКИ. С 1945 г. клиникой руководил профессор В.Я. Арутюнов, в то время начальник управления специализированной медицинской помощи Министерства здравоохранения СССР и главный дерматовенеролог страны.

В первые послевоенные годы в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в Московской области к работе специализированной дерматовенерологической службы были привлечены многие известные ученые: профессора Н.С. Смелов, И.М. Порудоминский (Центральный кожно-венерологический институт),

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



В.А. Рахманов (1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова), М.А. Розентул (Центральный институт усовершенствования врачей) и др. Для более эффективной работы по борьбе с венерическими и заразными кожными заболеваниями к отдельным районам области прикреплялись ведущие кожно-венерологические кафедры. Например, сотрудники кафедры кожных болезней Центрального института усовершенствования врачей (профессора М.А. Розентул и А.И. Картамышев) шефствовали над Шатурским и Раменским районами, в Егорьевском районе работали микологи – профессора Н.Д. Шеклаков и В.М. Лещенко. В области был организован специализированный межрайонный стационар для лечения онихомикозов стоп. Практически во всех крупных подмосковных городах были развернуты специализированные койки общим числом 4500. Под руководством профессора В.Я. Арутюнова разрабатывались и издавались схемы лечения венерических болезней (1948–1949). В результате напряженной работы послевоенная вспышка венерических заболеваний была ликвидирована.

В 1965 г. началась реконструкция МОНИКИ. Многие здания, включая те, в которых располагались отделение дерматологии и венерологии и Московский областной кожно-венерологический диспансер (МОКВД), были снесены, и на их месте появились новые современные корпуса (хирургический, радиологический, лабораторный и др.).

В 1965 г. руководителем дерматовенерологического отделения МОНИКИ был избран доктор медицинских наук Г.Б. Беленький (1922–1970), который за короткий период своего руководства превратил клинику в образцовое научное подразделение. Он внес большой вклад в изучение генодерматозов, особенностей поражения кожи при хромосомных болезнях, патогенеза дискератоза Дарье, красного плоского лишая и целого ряда других дерматозов, а также в разработку генетических методов исследования, позволивших изучить роль наследственности при аллергодерматозах. Цитогенетические методы исследования Г.Б. Беленького и его ученика профессора Б.А. Беренбейна сыграли важную роль в расшифровке механизмов развития псевдоэпителиоматозной гиперплазии эпидермиса.

В 1970 г. руководителем кожной клиники был избран профессор Г.Ф. Романенко – представитель московской дерматовенерологической школы. Важными аспектами его докторской диссертации стали определение ранних клинических и гистологических признаков малигнизации кожи



Обход больных (1973). Третий слева ст. науч. сотр. Б.А. Беренбейн, первый справа проф. Г.Ф. Романенко

у больных, подвергшихся лучевой терапии, и разработка комплексного лечения позднего рентгеновского дерматита.

В 1972 г. старшим научным сотрудником Б.А. Беренбейном были получены новые данные о гистологических особенностях псевдоэпителиоматозной гиперплазии эпителия и плоскоклеточного рака кожи, положенные в основу его докторской диссертации «Псевдоканцерозы кожи». В 1980 г. вышла его фундаментальная монография «Псевдорак кожи», впоследствии изданная в США. Под руководством Б.А. Беренбейна, возглавлявшего клинику и кафедру дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ с 1987 по 1992 г., был разработан первый в стране аппарат для экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотофереза) «Приз», защищено 13 кандидатских и докторских диссертаций.

Наставник Б.А. Беренбейн (слева) работает с клиническим ординатором





Коллектив клиники (2014). Слева направо: мл. науч. сотр. Л.С. Багапш, врач-дерматовенеролог Е.В. Зенкевич, мл. науч. сотр. М.С. Петрова; д-р мед. наук Т.Е. Сухова, д-р мед. наук, профессор В.А. Молочков, ассистент Л.М. Шнахова, канд. мед. наук, доцент Ж.С. Кунцевич, канд. мед. наук, доцент О.В. Матвеева



Профессор В.А. Молочков проводит осмотр пациента

С 1993 г. отделением и кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ руководит заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор В.А. Молочков. При нем приоритетным направлением работы клиники, помимо дерматоонкологии, стала малая урология, а в последние 5 лет – и косметология. Под руководством В.А. Молочкова защищено около

40 кандидатских и докторских диссертаций; таким образом, продолжается начатое Б.А. Беренбейном формирование российской школы дерматоонкологии. Отделение стало ведущим центром по изучению проблем кожного рака, урогенитального хламидиоза, методов иммунотерапии тяжелых дерматозов. Признанием высокого уровня научной и практической подготовки сотрудников клиники явилось размещение в 2001 г. на ее базе кафедры кожных и венерических болезней факультета последипломного обучения врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, а также создание совместно с этой кафедрой «Российского журнала кожных и венерических болезней», который пользуется заслуженной популярностью среди дерматологов и венерологов.

Сегодня в клинике и на двух размещенных на ее базе кафедрах работают 9 докторов и 11 кандидатов медицинских наук. Ведется большая научно-исследовательская, лечебная, консультативная и педагогическая работа, оказывается помощь органам здравоохранения Московской области. Итогом этой работы стало не только совершенствование подходов к диагностике и лечению кожных и венерических болезней, но и подготовка кадров для смены поколений ученых-дерматовенерологов и организаторов здравоохранения страны (профессор А.В. Молочков, доктор медицинских наук Н.В. Махнева и др.).

Таким образом, в непростое для здравоохранения страны время в клинике дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского продолжается развитие лучших традиций отечественной дерматовенерологии. ☺

History of the Dermatovenereology and Dermato-Oncology Clinic of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

Molochkov V.A. • Molochkov A.V. • Onoprienko G.A. • Romanenko G.F.

Molochkov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of the Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Molochkov Anton Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications¹

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 46 54. E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

Onoprienko Gennadiy Alekseevich – Corr. member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Traumatology and Orthopedic Surgery Department, Postgraduate Medical School¹

Romanenko Georgiy Fedorovich – MD, PhD, Professor

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



О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки

Махнева Н.В. • Давиденко Е.Б. • Белецкая Л.В.

Махнева Наталия Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей²
 ✉ 115280, г. Москва, Пересветов пер., 2/3–19, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 784 05 77.
 E-mail: makhneva@mail.ru

Давиденко Елена Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории фундаментальных методов исследования¹

Белецкая Людмила Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. лаборатории иммуногистохимии отдела клинической патологии³

Аутоиммунная пузырчатка – тяжелое, потенциально смертельное заболевание, поражающее кожу и слизистые оболочки. Оно характеризуется наличием в крови больных аутоантител, относящихся к иммуноглобулинам класса G и направленных против антигенов-мишеней десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия успехи в изучении патогенеза аутоиммунной пузырчатки на молекулярно-биологическом уровне, проблема диагностики и дифференциальной диагностики остается одной из важнейших в дерматологии.

Без своевременного и адекватно назначенного лечения аутоиммунная пузырчатка быстро прогрессирует, поражая большую поверхность кожного покрова и слизистых оболочек, что приводит к инвалидизации, а в ряде случаев и к смерти больных. Правильно и своевременно установленный диагноз способствует назначению адекватных схем лечения и уменьшению риска развития осложнений аутоиммунной пузырчатки.

Ключевые слова: аутоиммунная пузырчатка, диагностика, иммунофлуоресценция.

¹ ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 17, Российская Федерация

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

³ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1, Российская Федерация

Аутоиммунной пузырчаткой называют группу аутоиммунных буллезных дерматозов кожи и слизистых оболочек, в развитии которых основная патогенетическая роль принадлежит циркулирующим иммуноглобулинам G (IgG)-аутоантителам к антигенам межклеточной связывающей субстанции (МСС) многослойного плоского эпителия (рис. 1)

[1, 2]. Без лечения препаратами глюкокортикостероидного ряда заболевание неуклонно прогрессирует и заканчивается летально [3]. Основным методом лечения аутоиммунной пузырчатки является применение больших доз системных глюкокортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон) и цитостатиков (азатиоприн, метотрексат) [4, 5].

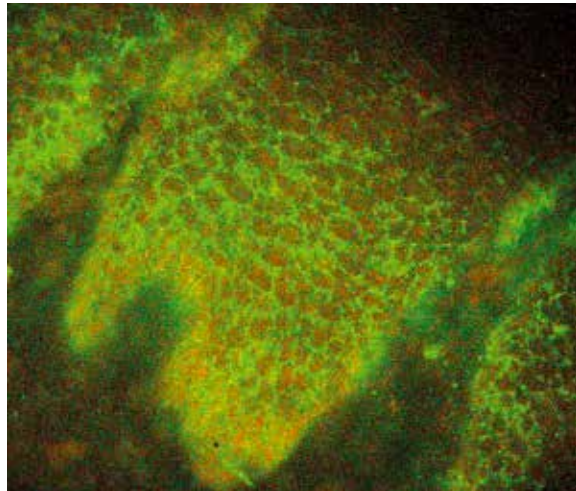


Рис. 1. Криостатный срез кожи теленка. Обработка сывороткой больного аутоиммунной пузырчаткой. Непрямой метод иммунофлуоресценции. $\times 400$. Реакция IgG-автоантител в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса

При аутоиммунной пузырчатке одной из наиболее актуальных проблем представляется своевременная и правильная постановка диагноза. Это позволяет подобрать патогенетически обоснованную схему лечения и тем самым способствовать сохранению жизни пациента. Так, при обследовании 34 больных с впервые диагностированной аутоиммунной пузырчаткой мы отметили, что у большинства (40%) из них правильный диагноз выставлялся более чем через полгода после появления первых признаков заболевания, у 28,6% – в течение первых 6 месяцев, у 17,1% – 3 месяцев, у 11,4% – 2. И лишь у 2,9% больных правильный диагноз был поставлен в течение 1-го месяца болезни (рис. 2). Среди первоначально диагностируемых заболеваний встречались афтозный стоматит, гингивит, гнойный тонзиллит, фарингит, стрептостафилодермия, буллезная форма токсидермии, многоформная экссудативная эритема, псориаз, плоскоклеточный и базальноклеточный рак многослойного плоского эпителия. В связи с этим больные получали лечение у смежных специалистов. Лишь отсутствие клинически положительного эффекта от проводимой терапии заставляло специалистов заподозрить аутоиммунную пузырчатку и провести дифференциальную диагностику с помощью современных высокотехнологичных методов исследования [6].

Приводим собственные клинические наблюдения, позволяющие оценить важность комплексного подхода к постановке диагноза с использованием наукоемких технологий.

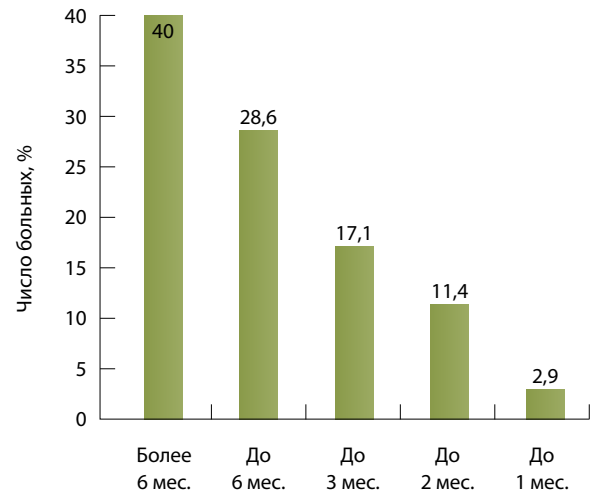


Рис. 2. Длительность течения аутоиммунной пузырчатки до постановки диагноза

Наблюдение 1

Больной К., 76 лет. Около полутора лет назад он впервые обнаружил эрозии на слизистой оболочке полости рта. К врачу не обращался, самостоятельно полоскал полость рта отварами трав. Лечение эффекта не оказало, эрозии постепенно увеличивались в размере. Через 2 месяца больной отметил на коже левой скуловой области появление быстро вскрывающихся пузырей и эрозий, покрытых геморрагическими корками. Дерматологом по месту жительства была заподозрена герпетическая инфекция и назначено лечение: ацикловир перорально 1000 мг/сут 5 дней, линкомицин перорально 1000 мг/сут 7 дней, примочки с борной кислотой.

На фоне применения примочек больной отметил резкое распространение кожного процесса, высыпания на коже лица начали сливаться друг с другом. В связи с длительно незаживающими эрозиями онкологом по месту жительства проведено цитологическое исследование: обнаружены атипичные клетки, принятые за базалоидные. Проведено 4 сеанса близкофокусной рентгенотерапии с отрицательным эффектом: эрозии на слизистой оболочке полости рта резко увеличивались в размере, сливались друг с другом; присоединилась вторичная инфекция на коже.

В Московском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере при цитологическом исследовании на дне эрозивных дефектов слизистой оболочки полости рта обнаружены акантолитические клетки. 21.09.2011 больной был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»



Рис. 3. Клинические проявления вульгарной пузырчатки у больного К.: **А** – кожа щеки, височной области и **Б** – слизистая оболочка полости рта в области внутренней поверхности щеки при поступлении в кожную клинику МОНИКИ; **Бв** – кожа щеки, височной области на фоне лечения преднизолоном перорально 80 мг/сут и 1 тура метотрексата

(МОНИКИ) для верификации диагноза и проведения терапии.

При поступлении: ведущие жалобы – высыпания на коже лица, слизистой оболочке полости рта, красной кайме губ. При осмотре: процесс распространенный, несимметричный, локализован на коже лица левой височной и скуловой области, на коже носа, красной кайме губ, слизистой оболочке полости рта. На коже носа – единичный эрозивный дефект с розовым дном, нечеткими границами округлых форм диаметром 0,6 см. Эрозия покрыта плотной сухой серозной коркой. На коже височной области процесс представлен эрозией ярко-розового цвета с нечеткими границами неправильной формы, размером 10×6 см, на поверхности эрозии по всему периметру – обильное гнойное отделяемое, местами видны рыхлые желтоватые корки (рис. 3а). На красной кайме нижней губы имеется единичная эрозия округлой формы, покрытая плотной геморрагической коркой. На слизистой оболочке полости рта (твердое нёбо, внутренняя поверхность щек, десна) процесс представлен множественными склонными к слиянию эрозиями ярко-розового цвета, различного диаметра, с нечеткими границами, фестончатыми краями; по периферии эрозии окружены обрывками отслоившегося эпителия (рис. 3б). Симптом Никольского на коже и слизистой оболочке полости рта – положительный.

Для постановки диагноза использовали цитологический, иммунологический и иммуногистохимический методы исследования. При цитологическом исследовании мазка-отпечатка с эрозии на слизистой оболочке полости рта обнаружено большое количество акантолитических клеток. В сыворотке крови больного циркулирующие IgG-аутоантитела к МСС эпидермиса не выявлены. В клинически интактном участке кожи обнаружена фиксация IgG в МСС базального

слоя волосяного фолликула, а также базального и шиповатого слоев эпидермиса.

Таким образом, по данным анамнеза, клинической картине заболевания и результатам клинико-лабораторного исследования больному диагностирована вульгарная пузырчатка. Проведена глюкокортикостероидная терапия: преднизолон перорально 100 мг/сут с последующим снижением до 80 мг/сут. В связи с длительно незаживающими эрозиями на коже лица одновременно с приемом преднизолона в дозе 80 мг больному была проведена антибиотикотерапия и 1 тур метотрексата по щадящей методике – 7,5 мг перорально. Больной выписан на дозу преднизолона 80 мг/сут. Положительный эффект от проведенной терапии заключался в практически полной эпителизации эрозий на коже, где сохранялись лишь мелкие единичные эрозии, покрытые сухими плотными корками, без гнойного отделяемого (рис. 3в). На слизистой оболочке полости рта оставались единичные эрозии с четкими границами и тенденцией к эпителизации. Больному даны рекомендации по дальнейшему постепенному снижению дозы преднизолона.

Наблюдение 2

Больная Н., 68 лет. Считает себя больной в течение 9 лет, когда впервые заметила появление эрозий на слизистой оболочке полости рта. Наблюдалась у дерматолога и стоматолога по месту жительства. Местное лечение (полоскание полости рта отварами трав) не дало эффекта. В апреле 2002 г. в ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» при цитологическом исследовании мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости рта обнаружены атипичные клетки. Диагностирован рак твердого нёба. Проведена радикальная операция с последующим гистологическим исследованием, которое не подтвердило диагноз рака



Рис. 4. Клиническая картина вульгарной пузырчатки у больной Н. в стадии клинической ремиссии на поддерживающей дозе перорального преднизолона 10 мг/сут: **А** – кожа груди и живота чистая, свободна от буллезных высыпаний и эрозий. В области молочных желез, живота на месте разрешившихся эрозий – единичные пятна розового цвета с нечеткими границами, диаметром до 0,3 см; **Б** – кожа спины. На месте эпителизовавшихся эрозий – рассеянные пятна гиперпигментации с нечеткими границами, диаметром до 0,4 см; **В** – слизистая оболочка полости рта (область миндалин, нёба, внутренней поверхности щек) – чистая, бледно-розового цвета, эрозивных дефектов нет

твёрдого нёба. Постепенно патологический процесс распространился на кожу туловища в виде пузырей. Дерматологом заподозрена герпетическая инфекция. Назначены ацикловир перорально 1000 мг/сут и ацикловир в лекарственной форме крема. Лечение было без эффекта.

30.10.2002 больная была госпитализирована в кожную клинику МОНИКИ. При поступлении: общее состояние больной удовлетворительное. При осмотре: патологический процесс распространенный, локализован на коже груди, спины, живота, слизистой оболочке полости рта. На коже туловища – гиперпигментированные пятна, единичные пузыри размером от 0,5 до 1 см в диаметре с вялой покрывкой и прозрачным содержимым. Симптом Никольского – отрицательный. На слизистой оболочке полости рта процесс представлен обширной эрозивной поверхностью, покрытой белым налетом, с нечеткими границами.

В лаборатории МОНИКИ пересмотрены стекла с цитологическим материалом: соскоб с нёба до оперативного вмешательства. В соскобе на фоне крови и воспалительной инфильтрации отмечаются единичные скопления клеток с признаками атипии ядер, акантолиза в единичных клетках, базофильной цитоплазмой. По цитограмме необходимо было дифференцировать аутоиммунную пузырчатку и плоскоклеточный рак. Консультация патоморфолога: в гистологических препаратах определялись сосочковые выросты стромы, покрытые слоем базальных клеток. Гистологическая картина более всего соответствовала диагнозу «аутоиммунная пузырчатка».

Для уточнения диагноза использовали цитологический, гистологический и иммуногистохимический методы исследования. При цитологическом

исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий слизистой оболочки полости рта обнаружены акантолитические клетки; выявить их на мазках-отпечатках с кожи не удалось. Гистологически в очаге поражения на коже выявлен внутриэпидермальный пузырь, дном которого являлся базальный слой эпидермиса. При иммуноморфологическом исследовании интактного участка кожи прямым методом иммунофлюоресценции обнаружена фиксация IgG в МСС всех слоев эпидермиса.

На основании анамнеза, клинической картины, данных цитологического, гистологического и иммуноморфологического исследований больной был поставлен диагноз «вульгарная пузырчатка». Поражение слизистой оболочки полости рта и кожи представляло собой единый системный процесс. Назначена глюкокортикоидная терапия: преднизолон перорально 80 мг/сут в сочетании с преднизолоном внутримышечно 60 мг/сут ежедневно (всего 9 инъекций). Затем доза инъекционного преднизолона была снижена до 30 мг (2 инъекции) при сохранении дозы перорального преднизолона 80 мг/сут. В течение 3 недель доза перорального преднизолона была снижена до 50 мг/сут, и на этой дозе больная была выписана. Клинически положительным эффектом было отсутствие свежих высыпаний, активная эпителизация эрозий. В течение года доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут. На этом фоне обострений заболевания не было.

Повторно больная обследована в декабре 2011 г. на дозе преднизолона 5 мг/сут. При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые оболочки свободны от патологических высыпаний (рис. 4). На коже груди, спины визуализируются единичные пятна гиперпигментации розово-коричневатого цвета. Симптом

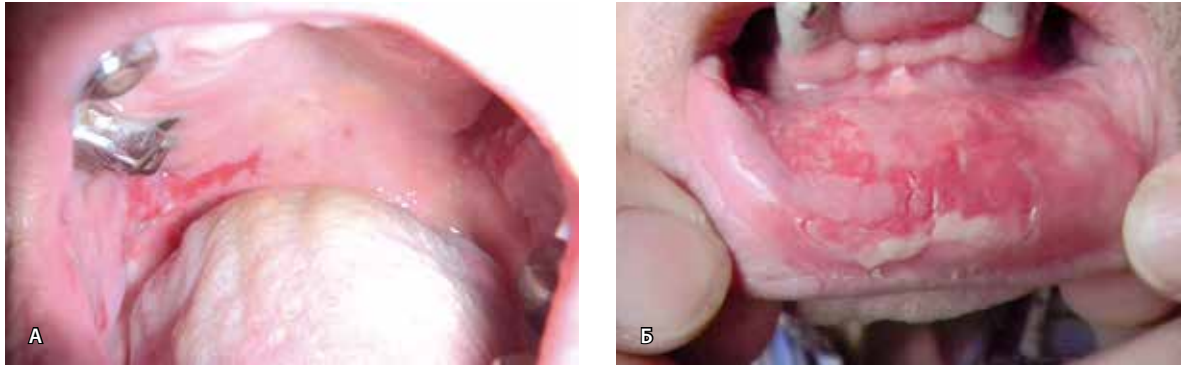


Рис. 5. Клинические проявления вульгарной пузырчатки у больного Ю. при поступлении: **А** – слизистая оболочка полости рта. На слизистой твердого нёба множественные эрозии красного цвета, с нечеткими границами, фестончатыми краями, склонные к слиянию друг с другом, по периферии некоторые эрозии окружены обрывками отслоившегося эпителия; **Б** – слизистая внутренней поверхности нижней губы. Множественные склонные к слиянию эрозии с нечеткими границами, фестончатыми краями, ярко-розовым дном, по периферии эрозии окружены обрывками отслоившегося эпителия

Никольского отрицательный. Жалоб больная не предъявляет.

В качестве контроля эффективности терапии выполнены иммунологический и иммуногистохимический методы исследования. В сыворотке крови обнаружены циркулирующие IgG-аутоантитела к МСС многослойного плоского эпителия в титре 1:160. При проведении иммуногистохимического исследования клинически интактного участка кожи классическим прямым методом иммунофлюоресценции обнаружена слабая фиксация IgG в МСС базального и шиповатого слоев эпидермиса. Больной было рекомендовано продолжить прием глюкокортикостероидов в прежней дозе, назначено динамическое наблюдение дерматологом по месту жительства и в ГУЗ МО «Московский областной кожно-венерологический диспансер».

Наблюдение 3

Больной Ю. 72 лет. Болен в течение полугода, когда впервые отметил появление болезненности при глотании и эрозию на слизистой оболочке десны и твердого нёба. Оториноларингологом по месту жительства поставлен диагноз «обострение хронического тонзиллита». Назначено лечение: амоксициллин перорально 500 мг 3 раза в сутки (10 приемов), полоскание полости рта отварами трав. Лечение эффекта не имело, эрозия не эпителизовалась, начали появляться новые эрозивные дефекты на слизистой оболочке десен и твердого нёба. Больной обратился к стоматологу по месту жительства, который диагностировал стоматит и назначил местное лечение (отвары трав, метронидазол в виде геля, Солкосерил гель дентальный), оказавшееся неэффективным.

До декабря 2010 г. пациент отмечал распространение высыпаний на слизистой оболочке полости рта, в связи с чем он был направлен в Московскую

областную стоматологическую поликлинику (МОСП), где заподозрена вульгарная пузырчатка. На догоспитальном этапе цитологически со дна эрозии на слизистой полости рта обнаружены акантолитические клетки. 23.12.2010 больной был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ.

При поступлении: жалобы на высыпания на слизистой оболочке полости рта, болезненность при глотании. При осмотре: патологический процесс локализован на слизистой оболочке полости рта в области внутренних поверхностей щек и губ, десен, твердого нёба и слизистой под языком. Имеются множественные обширные, склонные к слиянию, кровоточащие эрозии с ярко-розовым дном, нечеткими границами, фестончатыми краями, диаметром от 0,5 до 3 см (рис. 5). По периферии эрозии окружены обрывками отслоившегося эпителия. Симптом Никольского отрицательный. Язык обложен белесовато-желтым творожистым налетом. Кожные покровы, волосы и ногти не поражены.

Для уточнения диагноза были использованы цитологический, иммунологический и иммуноморфологический методы диагностики. При исследовании мазков-отпечатков со дна эрозии на слизистой оболочке полости рта в области твердого нёба обнаружены акантолитические клетки. В сыворотке крови выявлены циркулирующие IgG-аутоантитела к антигенам МСС многослойного плоского эпителия в титре 1:320. В клинически интактном участке кожи больного обнаружен фиксированный IgG в МСС базального и шиповатого слоев эпидермиса.

На основании данных анамнеза, клинической картины, цитологического, иммунологического и иммуноморфологического методов исследования был поставлен диагноз «вульгарная пузырчатка». Проведено



лечение: преднизолон перорально 100 мг/сут с последующим снижением до 80 мг/сут и сопутствующая терапия. Больной был выписан на дозе преднизолона 80 мг/сут с клинически положительным эффектом в виде практически полной эпителизации эрозий. Даны рекомендации по дальнейшему снижению дозы преднизолона в условиях стационара по месту жительства.

Заключение

Широкий спектр клинических проявлений пузырчатки вынуждает пациента обращаться к врачам разных специальностей (стоматолог, оториноларинголог, инфекционист, онколог, хирург

и др.). Знания и опыт позволяют клиницистам различных медицинских дисциплин на раннем этапе заподозрить аутоиммунную пузырчатку и направить больного на обследование к дерматовенерологу.

Приведенные клинические примеры демонстрируют, что включение иммунофлюоресценции в арсенал методов диагностики в области дерматовенерологии способствует своевременной постановке диагноза «аутоиммунная пузырчатка» и назначению адекватной, патогенетически обоснованной терапии, поддерживающей жизнь больного с сохранением его работоспособности и социальной активности. ☺

Литература (References)

1. Белецкая ЛВ, Махнева НВ. Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии (атлас). М.: МНПИ; 2000. 110 с. (Beletskaya LV, Makhneva NV. Labelled antibodies in normal and pathological morphology. Moscow: MNPI; 2000. 110 p. Russian).
2. Ben Lagha N, Poulesquen V, Roujeau JC, Alan-tar A, Maman L. Pemphigus vulgaris: a case-based update. *J Can Dent Assoc.* 2005;71(9):667–72.
3. Теплюк НП, Кузьмина ТС, Куприянова АГ, Дулькин ИС, Давыдовская НИ. Случай стероидрезистентной пузырчатки с летальным исходом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2006;(4):58–9. (Teplyuk NP, Kuz'mina TS, Kupriyanova AG, Dul'kin IS, Davydovskaya NI. [Fatal steroid-resistant pemphigus: a clinical case]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2006;(4):58–9. Russian).
4. Firooz A, Ghandi N, Hallaji Z, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Karbakhsh Davari M. Role of thiopurine methyltransferase activity in the safety and efficacy of azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2008;144(9):1143–7.
5. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, Bystryn JC, Cianchini G, Diaz L, Fivenson D, Hall R, Harman KE, Hashimoto T, Hertl M, Hunzelmann N, Iranzo P, Joly P, Jonkman MF, Kitajima Y, Korman NJ, Martin LK, Mimouni D, Pandya AG, Payne AS, Rubenstein D, Shimizu H, Sinha AA, Sirois D, Zillikens D, Werth VP. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):1043–6.
6. Махнева НВ, Белецкая ЛВ. Иммунопатологические аспекты аутоиммунных буллезных дерматозов. Клиника, диагностика, этиология, патогенез и молекулярно-биологические особенности. *Palmarium Academic Publishing;* 2012. 411 с. (Makhneva NV, Beletskaya LV. Immunopathological aspects of autoimmune bullous dermatoses. Clinical features, diagnosis, etiology, pathogenesis, molecular and biological characteristics. *Palmarium Academic Publishing;* 2012. 411 p. Russian).

Diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus

Makhneva N.V. • Davidenko E.B. • Beletskaya L.V.

Autoimmune pemphigus is a severe, potentially fatal disease affecting skin and mucous membranes. It is characterized by the presence of IgG-autoantibodies against target desmosomal antigens of stratified squamous epithelium. Despite the promising results of the molecular biological research in the area of the pathogenesis of autoimmune pemphigus during past decades, diagnosis/differential diagnosis of pemphigus remains one

of the most important problems of dermatology due to rapid progression and expansion of the skin and mucous membranes lesions and the high risk of disability and death in inadequately treated patients. Correct and timely diagnosis of autoimmune pemphigus contributes to proper treatment and reduces complications risk.

Key words: autoimmune pemphigus, diagnosis, immunofluorescence.

Makhneva Nataliya Viktorovna – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research¹; Professor, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department, Postgraduate Medical School²

✉ 2/3–19 Peresvetov per., Moscow, 115280, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 784 05 77.

E-mail: makhneva@mail.ru

Davidenko Elena Borisovna – PhD, Research Fellow, Fundamental Methods Research Laboratory¹

Beletskaya Lyudmila Vyacheslavovna – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Immunohistochemistry Laboratory, Clinical Pathology Department³

¹ Moscow Research and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17 Leninskiy prospekt, Moscow, 119071, Russian Federation

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

³ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs; 1 Shchukinskaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation



Клиническая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при красной волчанке

Молочков А.В. • Кильдюшевский А.В. • Карзанов О.В. • Багапш Л.С.

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной, учебной и международной работе¹

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

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Багапш Лиана Сергеевна – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 119620, г. Москва, ул. Волынская, 3–209, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: liana-bagapsh@mail.ru

Цель – изучение клинической эффективности экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) при лечении красной волчанки.

Материал и методы. Тщательное клиническое обследование проведено 30 пациентам, из которых 16 получали лечение с применением ЭФХТ (основная группа), 14 – рутинную терапию (группа контроля).

ЭФХТ проводили по следующей методике: за 1,5–2 часа до процедуры больной принимал 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг. Затем больные подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на сепараторе клеток крови Haemonetics MCS+ по соответствующему протоколу. Клеточную суспензию подвергали облучению ультрафиолетовым светом А ($\lambda = 320\text{--}400$ нм) на облучателе крови

«Юлия» согласно прилагаемой инструкции со скоростью 10–15 мл/мин в течение 30 минут и реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день.

Результаты. Положительный эффект в виде регресса высыпаний был получен у 14 (46,7%) больных после 3 курсов ЭФХТ. В последующем пациенты получали поддерживающие курсы ЭФХТ 2–3 раза в год.

Заключение. Использование ЭФХТ в лечении красной волчанки высокоэффективно. На основании данных иммунологических исследований можно говорить о патогенетической направленности метода ЭФХТ.

Ключевые слова: красная волчанка, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез, хлорохил.

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

Красная волчанка – заболевание, относящееся к группе диффузных болезней соединительной ткани неизвестной этиологии. В ее развитии определенную роль играют хроническая очаговая (чаще стрептококковая) инфекция, генетическая предрасположенность, нейроэндокринные нарушения, переохлаждение, инсоляция, лекарственная

непереносимость, способствующие развитию аутоиммунного процесса. При этом образуются аутоантитела цитотоксического действия к клеткам крови, эндотелию сосудов и другие, включая органоспецифические, а также иммунные комплексы, содержащие иммуноглобулин G (IgG) и откладывающиеся в стенках мелких сосудов (в том числе кожи) и в зоне базальной

мембраны эпидермиса, что приводит к дезорганизации соединительной ткани и разрушению органов, особенно при системной форме красной волчанки [1].

Различают системную красную волчанку – с острым, подострым и хроническим течением – и локализованную кожную (дискоидную, диссеминированную и др.) [1]. При лечении этого заболевания применяют комплексную терапию глюкокортикостероидными гормонами, иммуносупрессивными и противомаларийными препаратами, которые обладают выраженными побочными эффектами и зачастую плохо переносятся больными.

В связи с недостаточной результативностью лечения красной волчанки наше внимание привлек метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ, фотоферез). Метод продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении не только лимфопролиферативных заболеваний кожи, но и ряда аутоиммунных дерматозов [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Данные литературы об эффективности ЭФХТ при красной волчанке немногочисленны и основаны на небольшом количестве наблюдений [7, 8, 9, 10].

Цель исследования – изучение клинической эффективности и патогенетической обоснованности применения ЭФХТ в комплексном лечении красной волчанки.

Материал и методы

Тяжесть и активность кожных форм красной волчанки оценивали по шкале активности и тяжести кожной красной волчанки (Cutaneous Lupus Activity and Severity Score – CLASS), представляющей собой модифицированную версию индекса активности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index – PASI) [11].

При определении активности заболевания учитывались эритема, шелушение и индурация, которые оценивались по четырехбалльной шкале («0 баллов» – признак отсутствует, «1 балл» – легкая степень выраженности признака, «2 балла» – умеренная, «3 балла» – тяжелая). Тяжесть заболевания определяли исходя из параметров распространенности процесса и степени рубцевания. Распространенность заболевания оценивали в баллах – от 1 до 5 в зависимости от площади поражения кожи: «1 балл» – поражение кожи менее 10%, «2 балла» – от 10 до 25%, «3 балла» – от 26 до 50%, «4 балла» – от 51 до 75%, «5 баллов» – от 76 до 100%. Выраженность рубцевания оценивали в диапазоне от 0 до 3 баллов: «0 баллов» – рубцевание отсутствует, «1 балл» – легкая степень

рубцевания, «2 балла» – умеренная, «3 балла» – тяжелая.

Балльная оценка CLASS рассчитывалась по формуле:

$$CLASS = \Sigma_A + \Sigma_T,$$

где Σ_A – сумма баллов, полученная при оценке активности, Σ_T – тяжести заболевания [2].

Под нашим наблюдением находились 30 больных с локализованной кожной формой волчанки, которые длительно получали терапию без выраженного эффекта. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, а также тяжести и длительности кожного процесса.

Основную группу составили 16 пациентов, получавших комплексное лечение с применением ЭФХТ. У 6 из них была диссеминированная форма красной волчанки, у 10 – дискоидная. Пациенты были в возрасте от 25 до 65 лет (в среднем – $44,7 \pm 20,3$ года). Женщин было 6 (средний возраст $44,3 \pm 20,7$ года), мужчин – 10 (средний возраст $40,4 \pm 21,7$ года). У 8 пациентов длительность заболевания не превышала 5 лет, у 6 она составляла от 5 до 10 лет, у 2 – более 10 лет. В среднем тяжесть и активность по CLASS составляла $8,75 \pm 4,25$ балла. У всех больных наблюдалось торпидное, устойчивое к проводимой терапии течение заболевания, сопровождавшееся частыми рецидивами. Трое из них (10%) ранее получали системную глюкокортикостероидную терапию.

Контрольную группу составили 14 пациентов со сходными клиническими характеристиками, получавшие рутинную терапию: противомаларийные препараты (хлорохин), витамины С и Р, седативные, антигистаминные и гипосенсибилизирующие средства, мази с глюкокортикостероидами. Больные этой группы были в возрасте от 24 до 70 лет (в среднем – $45,7 \pm 24,3$ года), женщин было 5 (средний возраст $50,4 \pm 26,4$), мужчин – 9 (средний возраст $43,2 \pm 10,8$).

Методика ЭФХТ заключалась в следующем: за 1,5–2 часа до процедуры больные принимали 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг. Затем они подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Haemonetics MCS+ по протоколу. Клетки выделяли из 2000 мл крови, что составляло в среднем $6,2 \pm 0,8 \times 10^9$ клеток в 100 мл плазмы. Затем добавляли 100 мл физиологического раствора (NaCl). Гематокрит составлял не более 2%. Клеточную суспензию подвергали облучению ультрафиолетовым светом типа А ($\lambda = 320–400$ нм) на облучателе крови «Юлия» по прилагаемой инструкции со



скоростью 10–15 мл/мин в течение 30 минут и реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день.

Результаты и обсуждение

Положительный эффект различной степени выраженности был получен у каждого из 16 больных основной группы. Переносимость процедуры ЭФХТ была хорошей, побочных эффектов и осложнений не зарегистрировано. На 4–6-й день (в среднем $5,2 \pm 1,4$ дня) после ЭФХТ у 14 больных отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса: очаги побледнели, стали плоские, эритема уменьшилась. Инфильтрация и шелушение через 2 недели практически полностью разрешились, и на месте очагов остались участки депигментации и легкой атрофии. Балльная оценка CLASS в основной группе снизилась с $8,75 \pm 0,05$ до $2,25 \pm 0,15$.

В контрольной группе эффект от проводимой терапии был выражен заметно слабее: на 4–6-й день от начала лечения положительная клиническая динамика в виде уменьшения инфильтрации и эритемы отмечена только у 5 больных. Через 2 недели очаги уплостились, однако гиперемия сохранялась. В этой группе индекс CLASS уменьшился с $8,55 \pm 4,25$ до $6,45 \pm 0,05$.

Исследование иммунного статуса проводили дважды: за 1–3 дня до начала ЭФХТ и через 3–4 дня после последнего сеанса. При этом прямые корреляции Т-лимфоцитарного антигена CD7, экспрессированного на подавляющем большинстве Т-лимфоцитов, с CD45RA, а также с антигеном, ассоциированным с пролиферативной активностью CD71, свидетельствовали о повышенной пролиферации и активации функционально неподготовленных «наивных» Т-лимфоцитов, осуществляющих первичное распознавание чужеродного антигена. Выявленная корреляция CD11b (Mac-1) и CD7⁺CD45RA⁺ указывает на коэкспрессию интегриновой молекулы адгезии на «наивных» Т-лимфоцитах. Возможно, это способствовало перемоделированию морфологии Т-лимфоцитов с повышением их активности и способности к трансэндотелиальной миграции для взаимодействия с антигеном.

По нашим предварительным данным, иммунорегуляторный эффект ЭФХТ при красной волчанке связан с активацией цитолитической функции Т-лимфоцитов. Об этом же свидетельствует высокий коэффициент корреляции активационного антигена CD38 и киллерных Т-лимфоцитов (CD16), а также присутствие интегриновой



Рис. 1. Больной диссеминированной красной волчанкой с эритематозными очагами и рубцовой атрофией на волосистой части головы: А – до лечения, Б – после лечения

молекулы адгезии Mac-1 (CD11b) на киллерных Т-лимфоцитах.

Приводим два клинических примера.

Наблюдение 1

Больной А. 36 лет (рис. 1). *Диагноз:* диссеминированная красная волчанка. Поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на наличие высыпаний на коже головы, лица, туловища, верхних конечностей. Болен с 2008 г., когда после солнечного ожога появились пятна красного цвета в височных областях и на подбородке. Постепенно пятна уплотнились и стали возвышаться над уровнем кожи, а затем покрылись чешуйками. К врачу не обращался. Через год после инсоляции появились новые высыпания на коже спины и плечах. В связи с этим был госпитализирован в МОНИКИ для дообследования и лечения.

До поступления в МОНИКИ получал хлорохин (Делагил) по 1 таблетке 2 раза в день внутрь, ксантинола никотинат 21 таблетку 2 раза в день внутрь, глюконат кальция 10% – 5,0 внутримышечно, тиосульфат натрия 30% – 10,0 внутривенно капельно через день, метилпреднизолон (Метипред) 4 таблетки в день внутрь, омепразол (Омез) 20 мг 2 раза в день внутрь, оротат калия 1 таблетку 2 раза в день внутрь, метилпреднизолон ацепонат (Адвантан) местно.

Состояние при поступлении: кожный процесс распространенный, подостровоспалительный, симметричный. Локализован в области волосистой части головы, на лице, туловище (спина, грудь, низ живота), верхних конечностях (плечи). На коже волосистой части головы, в височных областях и на подбородке имеются множественные бляшки диаметром от 0,4 до 17 см с участками рубцовой атрофии



Рис. 2. Больной дискоидной красной волчанкой с очагами гиперемии и инфильтрации на правой стороне лица: **А** – до лечения, **Б** – после лечения

в центре. Края бляшек гиперемированы, инфильтрированы, покрыты чешуйками. На коже лица, туловища, верхних конечностей – множественные бляшки, папулы и пятна ярко-розового цвета диаметром от 0,4 до 1,5 см.

При обследовании: анализ крови на реакцию Вассермана (RW), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и поверхностный антиген гепатита В (HbsAg) отрицательный. В общем анализе крови – лейкопения $6,7 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 60 мм/ч. Биохимический анализ крови, ревматологические пробы – в основном без патологии. Общий анализ мочи: кетоновых тела – $0 \pm 0,5$ ммоль/л, лейкоциты – 0–2 в поле зрения. Анализ крови (костного мозга) на клетки красной волчанки (LE-клетки): не обнаружены. Анализ мочи по Нечипоренко, по Зимницкому – в пределах нормы. Проба Реберга: креатинин в сыворотке 21 мкмоль/л, креатинин мочи 89×10^2 мкмоль/л, канальцевая реабсорбция 98,64%. Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 81 уд/мин, нормальное направление электрической оси сердца (ЭОС).

Получил лечение: 4 сеанса ЭФХТ (с 8-метоксипсораленом), пентоксифиллин (Трентал) 5 мл на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно через день, Хофитол – по 2 таблетки 3 раза в день внутрь, дипиридамола (Курантил) 75 мг 2 раза в день внутрь, метилпреднизолон (Метипред) 2 таблетки в день внутрь, омепразол (Омез) 40 мг в сутки внутрь, оротат калия по 1 таблетке 3 раза в день внутрь, калия и магния аспарагинат (Аспаркам) – по 1 таблетке 3 раза в день внутрь, метилпреднизолон ацепонат (Адвантан) в лекарственной форме мази – местно.

На фоне лечения отмечалось уменьшение инфильтрации, шелушения, очаги побледнели и стали плоские.

Наблюдение 2

Больной К. 44 лет (рис. 2). *Диагноз:* дискоидная красная волчанка. Болен около года, когда после посещения солярия и пребывания на солнце впервые заметил появление двух пятен розово-красного цвета на правой щеке. К врачу не обращался. В течение полутора месяцев очаги увеличивались в размере, появилось третье пятно над правой бровью. Лечился мазью Лостерин, без эффекта. В связи с этим был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МНИКИ для дообследования и лечения.

При поступлении: кожный процесс ограниченный, несимметричный, подостровоспалительный. Локализация – справа над бровью и в области скул. Представлен 2 папулами и бляшкой диаметром $1,5 \times 2$ см, резко отграниченными от окружающей здоровой ткани. Цвет высыпаний – буро-фиолетовый, форма округлая, поверхность гладкая с явлениями атрофии, консистенция мягкоэластическая, по периферии очагов – краевая буроватая пигментация. Субъективно беспокоит небольшой периодический зуд.

При обследовании: анализы крови на RW, ВИЧ, HbsAg отрицательные. Общий анализ крови: СОЭ – 10 мм/ч, в остальном без патологии. Анализ мочи: в основном без патологии. В биохимическом анализе крови: белок 79 г/л, креатинин 120 мкмоль/л, мелко- и крупномолекулярные циркулирующие иммунные комплексы – в основном без патологии, LE-клетки не обнаружены. Иммуноферментный анализ: антитела к дупсиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте 8,9 Ед/мл, антинуклеарный фактор отрицательный. ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 62 уд/мин, горизонтальное направление ЭОС. Диагноз подтвержден гистологически.

Получал лечение: 4 сеанса ЭФХТ, 8-метоксипсорален, кальция глюконат 10% – 10,0 внутримышечно через день, клемастин (Тавегил) 1,0 внутримышечно на ночь, лоратадин по 1 таблетке 1 раз в день внутрь, витамин С 1,0 внутримышечно, поливитамины (Аевит) 1 таблетку 2 раза в день внутрь, алклометазона дипропионат мазь (Афлодерм) 2 раза в день.

На 4-й день после фотофереза началось побледнение очагов поражения, которые через 2 недели практически полностью разрешились. На их месте остались участки депигментации и легкой атрофии. Через 2 недели после лечения отмечены: нормализация уровня CD4⁺-клеток (с 59 до 30%) и иммунорегуляторного индекса (с 2,8 до 1,6), устранение дисиммуноглобулинемии.

Полученные предварительные данные свидетельствуют о высокой эффективности и патогенетической обоснованности применения ЭФХТ в лечении дискоидной и диссеминированной красной волчанки. ☺



Литература (References)

1. Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, ред. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 928 с. (Skripkin YuK, Butov YuS, editors. Clinical dermatovenereology. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 928 p. Russian).
2. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, Карзанов ОВ, Якубовская ЕС, Федулкина ВА. Клинико-иммунологические аспекты экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатическом артрите. *Терапевтический архив*. 2012;(10): 69–74. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV, Karzanov OV, Yakubovskaya ES, Fedulkina VA. [Clinical and immunological aspects of extracorporeal photochemotherapy for psoriasis and psoriatic arthritis]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;(10):69–74. Russian).
3. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Карзанов ОВ. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008;(4):71–6. (Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Karzanov OV. [Changes in cellular immunity during extracorporeal photochemotherapy in patients with true pemphigus]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2008;(4):71–6. Russian).
4. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Ольшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010;(1):4–10. (Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskiy AY, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. [Extracorporeal photopheresis-based adaptive immunotherapy for cutaneous T-cell lymphomas]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2010;(1): 4–10. Russian).
5. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Карзанов ОВ, Закария Аль-Бау. Динамика межклеточных взаимодействий у больных atopическим дерматитом в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007;(6):20–6. (Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Karzanov OV, Zakariya Al'-Bau. [Changes in intercellular interactions in patients with atopical dermatitis during extracorporeal photochemotherapy]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2007;(6):20–5. Russian).
6. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, ред. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 152 с. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV, editors. Photopheresis in dermatovenereology. Moscow: BINOM; 2014. 152 p. Russian).
7. Knobler RM, Graninger W, Lindmaier A, Trautinger F. Photopheresis for the treatment of lupus erythematosus. Preliminary observations. *Ann NY Acad Sci*. 1991;636:340–56.
8. Boeckler P, Liu V, Lipsker D. Extracorporeal photopheresis in recalcitrant lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(7):e295–6.
9. Wollina U, Looks A. Extracorporeal photopheresis in cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;13(2): 127–30.
10. Richard MA, Saadallah S, Lefevre P, Poullin P, Buscaylet S, Grob JJ. Extracorporeal photopheresis in therapy-refractory subacute lupus. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129(8–9):1023–6.
11. Адашкевич ВП. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова / БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 352 с. (Adaskevich VP. *Dermatological diagnostic indexes*. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova / BINOM. *Laboratoriya znaniy*; 2014. 352 p. Russian).

Clinical efficacy of extra-corporeal photochemotherapy in systemic lupus erythematosus

Molochkov A.V. • Kil'dyushevskiy A.V. • Karzanov O.V. • Bagapsh L.S.

Molochkov Anton Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications¹

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

Karzanov Oleg Valer'evich – PhD, Senior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Bagapsh Liana Sergeevna – Junior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹
✉ 3–209 Volynskaya ul., Moscow, 119620, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: liana-bagapsh@mail.ru

Aim: To assess clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and methods: 30 SLE patients were thoroughly examined. 16 of them received medical treatment and extracorporeal photochemotherapy (treatment group), 14 patients – routine therapy only (controls). Extracorporeal photochemotherapy involved administration of 8-methoxypsoralen 0.6 mg/kg 1.5–2 hours before the initiation of intermittent flow separation of mononuclear cells using Haemonetics MCS+ blood cells separator and corresponding protocol. Cell suspension was exposed to UV-radiation ($\lambda = 320–400$ nm) using blood irradiator Julia (10–15 ml/min)

during 30 minutes then re-infused. In total, 4 procedures were conducted every other day.

Results: After 3 courses of extracorporeal photochemotherapy, effect (reduced eruptions) was obtained in 14 patients (46.7%). Then, the patients underwent maintenance photochemotherapy 2–3 times a year.

Conclusion: Extracorporeal photochemotherapy was effective in the treatment of SLE. Immunological studies have demonstrated pathogenetic effects of extracorporeal photochemotherapy.

Key words: systemic lupus erythematosus, extracorporeal photochemotherapy, photopheresis, chloroquine.

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



Лечение псориаза гомеопатическими препаратами

Молочков В.А.

Актуальность. С учетом неуклонного роста заболеваемости псориазом и преобладания в его структуре пациентов молодого и среднего возраста, склонности к частому рецидивированию, а также недостаточной эффективности проводимой при нем терапии и высокой частоты развивающихся на ее фоне побочных эффектов актуальным представляется вопрос об использовании методов альтернативной медицины.

Цель – изучить эффективность и безопасность гомеопатического препарата Лома Люкс Псориасис у больных разными формами псориаза.

Материал и методы. 45 больным псориазом с прогрессирующей (n=17) и стационарной (n=28) стадией заболевания со средним индексом распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 17,3 (от 5 до 30) в течение 12 недель проводили комплексное лечение с использованием гомеопатического

препарата Лома Люкс Псориасис в сочетании с наружными средствами: 2% салициловым вазелином, препаратами дегтя, нафталана, мазями флуоцинолона ацетонида, мометазона, комплексными препаратами бетаметазона и салициловой кислоты. Пациенты придерживались рекомендаций по диетотерапии.

Результаты. Через 12 недель лечения у 40% больных наступило заметное улучшение, соответствующее снижению индекса PASI на 75–100%, что выразилось в полном прекращении шелушения, рассасывании псориазных папул и бляшек с сохранением на их месте гипер- или депигментации. У 57,8% отмечено умеренное улучшение (снижение индекса PASI на 25–75%). У 1 больного было незначительное улучшение (индекс PASI снизился менее чем на 25%), в связи с чем прием препарата был продлен еще на 4 недели, что привело к значительному улучшению со стороны кожного процесса.

У всех пациентов переносимость лечения была хорошей. Побочных эффектов или осложнений, связанных с терапией, не зарегистрировано. Клиническое выздоровление сопровождалось выраженной тенденцией к нормализации биохимических и иммунологических показателей: иммунорегуляторный индекс увеличился до 1,6, содержание Т-хелперов в среднем выросло до 44,3%.

Заключение. Гомеопатический препарат Лома Люкс Псориасис характеризуется высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности и может быть рекомендован в комплексной терапии разных форм псориаза как в стационарной, так и в прогрессирующей стадии.

Ключевые слова: псориаз, гомеопатические препараты.

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 01 63.
E-mail: derma@monikiweb.ru

Псориаз (чешуйчатый лишай) – хроническое рецидивирующее заболевание, которым страдают от 0,1 до 3% населения. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости этим дерматозом, при чем в ее структуре преобладают пациенты молодого и среднего возраста [1].

Помимо обильно шелушащихся бляшек розового или насыщенно-красного цвета псориаз иногда сопровождается поражением других органов – суставов, мышц, поджелудочной железы, лимфатических узлов, почек, а также

появлением различных неврологических и психоневрологических симптомов. Некоторые ученые обозначают псориаз термином «псориазная болезнь», тем самым подчеркивая, что он представляет собой системный процесс, поражающий не только кожу, но и внутренние органы [2].

Несмотря на то что этиология и патогенез псориаза остаются недостаточно изученными, большинство исследователей считают его мультифакториальным заболеванием с участием как генетических, так и многих других факторов,



приводящих к нарушению кинетики кератиноцитов. Анализ метаболических нарушений по контрольному профилю биохимических тестов крови свидетельствует о частом (не менее чем в 80% случаев) наличии при экссудативном псориазе, псориазической эритродермии и псориазическом артрите воспалительного биохимического сывороточного синдрома. Синдромы же гепатоцитоза и цитолитической недостаточности по результатам клинико-биохимических тестов сыворотки крови обнаруживаются более чем в 10% случаев только при псориазической эритродермии, а холецистобилиарный синдром – только при псориазическом артрите [3].

Отмечается также связь дисфункции гепатобилиарной системы с нарушением металлоферментной функции организма, которое возникает при недостатке в организме микроэлементов (в частности, никеля) [4].

В настоящее время основная роль в патогенезе псориаза отводится иммунным нарушениям, в первую очередь в клеточном звене иммунитета. При этом наличие в клеточном инфильтрате очага поражения кожи преимущественно Т-хелперной популяции лимфоцитов дает основание предполагать, что наблюдаемый в периферической крови дефицит хелперной субпопуляции клеток связан с их выходом из кровяного русла в кожу. Согласно современным представлениям, псориаз – это Т-опосредованное аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого наибольшее значение имеют НК-клетки. И хотя точная роль этих клеток неизвестна, они могут вызывать аутоиммунное воспаление и служить источником Th1-цитокинов [5], подтверждением чему является бесспорная терапевтическая эффективность биологических препаратов (например, инфликсимаба) и адаптивной иммунотерапии методом фотофереза [6].

Тем не менее проблема лечения псориаза пока не решена. Об этом свидетельствуют недостаточная эффективность более чем 7000 известных на сегодняшний день методов его лечения, высокая частота побочных эффектов и осложнений, связанных с использованием при тяжелых распространенных формах заболевания таких эффективных препаратов и методов, как глюкокортикоидные гормоны, цитостатики, ПУВА-терапия, чрезвычайно высокая стоимость ряда препаратов (например, иммуносупрессанта циклоспорина, ароматического ретиноида ацитретина, моноклональных антител инфликсимаба и устекинумаба) и, наконец, отсутствие методики лечения, способной предотвратить

обострение заболевания или гарантировать длительную ремиссию.

Повышение частоты резистентных к терапии тяжелых форм псориаза указывает на актуальность поиска новых эффективных методов лечения этого заболевания. По данным Р. Jennsen (1990), более 40% жителей Скандинавии, больных псориазом, на момент обращения к врачу пользовались хотя бы одной из форм альтернативной медицины – лекарственными травами, пищевыми добавками или гомеопатическими препаратами.

В традиционной терапии псориаза используются средства, эффект которых направлен на дезинтоксикацию организма, снижение воспалительного процесса в коже, нормализацию пролиферативной активности кератиноцитов. В лечении псориаза применяются антигистаминные препараты, цитостатики, системные глюкокортикостероиды – препараты, прием которых сопряжен с целым рядом побочных эффектов: подавлением иммунитета, нарушением функции печени и др. Существенно затрудняют подбор эффективного и адекватного метода лечения имеющиеся у больных псориазом многочисленные сопутствующие соматические заболевания. Многие препараты, предназначенные для лечения псориаза, не сочетаются в комплексной терапии и при одновременном назначении могут вызывать обострение процесса или его переход в более тяжелую форму. В этой связи внимание ученых привлекает гомеопатия – одно из направлений альтернативной медицины, эффективный метод лечения разных болезней, безопасный даже при длительном применении.

Система гомеопатического лечения была разработана Самуэлем Ганеманом на рубеже XVIII–XIX вв. Предположительно, при этом виде лечения используется энергия, не известная ортодоксальной науке. Гомеопатия как метод лекарственной терапии основана на трех основных принципах:

- подобия (подобное лечится подобным);
- исследования механизмов действия медикаментозных средств с участием здоровых добровольцев;
- лечения малыми дозами лекарств, приготовленных по специальной технологии.

Существенной особенностью гомеопатического метода лечения является использование малых и сверхмалых доз лекарств, приготовленных путем ступенчатого последовательного разведения и динамизации по оригинальной технологии С. Ганемана, не меняющейся более 200 лет.

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



Гомеопатическое средство может оказывать нормализующее воздействие на организм больного, способствовать оптимизации гомеостаза и в конечном итоге обуславливать стойкое выздоровление. В качестве сырья С. Ганеман использовал простые и сложные вещества в основном природного происхождения. Ставшая классической первичная переработка этого сырья проводится по двум технологическим схемам: жидкофазной (настаивание в 70% этаноле) и твердофазной (перетиравание с лактозой). Продукты первичной обработки (настойки и тритурации) подвергаются дальнейшей обработке – процессу динамизации.

Первый важный этап приготовления гомеопатических лекарственных препаратов – последовательное разведение исходной субстанции в десятичной или сотенной пропорции в водно-спиртовом растворе со встряхиванием флакона после каждой манипуляции, в результате чего токсичность первоначального вещества исчезает. Разведение может продолжаться до уровня, когда все исходное вещество устранилось из среды, при этом лекарственная активность остается отчетливо выраженной. В процессе двух других этапов – сукцессии и превращения в порошок – некая предполагаемая механическая энергия переходит в лекарство, запечатлевая «фармакологическое послание» оригинального лекарства на молекулах этого разведения.

Гомеопатический метод лечения и профилактики заболевания имеет следующие важные особенности.

1. Общерегулирующее воздействие на организм с нормализацией нарушенных при болезни механизмов саморегуляции, а также активацией процессов, ведущих к выздоровлению. Именно такое лечение в конечном итоге обеспечивает длительную ремиссию и стойкое выздоровление.

2. В связи с наличием в составе гомеопатического препарата нескольких однокомпонентных средств он отличается довольно широким спектром действия. Гомеопатические препараты вызывают быстрое, мягкое, стойкое выздоровление и полное устранение болезни кратчайшим, надежным и безвредным путем на рациональной основе.

3. Высокий профиль безопасности: основой гомеопатических препаратов является природное сырье растительного, животного или минерального происхождения, поэтому они не обладают нежелательными побочными эффектами и абсолютно безопасны. Несомненные достоинства гомеопатических лекарственных

средств – их сочетаемость с другими видами терапии и отсутствие токсичности.

4. Отсутствие привыкания. В процессе приготовления гомеопатических лекарственных средств используется принцип ступенчатого разведения и динамизации. При этом молекулы воды выстраиваются вокруг молекул растворимого лекарственного вещества в определенном порядке и «запоминают» некую индивидуальную информацию об этом веществе. Вследствие этого даже при полном отсутствии в растворе молекул исходного вещества гомеопатическое лекарственное средство продолжает нести в себе первоначально заложенную в него информацию, направленную на лечение, не вызывая при этом феномена привыкания.

5. Отсутствие противопоказаний. Гомеопатический метод лечения не имеет противопоказаний, что обусловлено предельно малыми дозами исходных лекарственных веществ, присутствующих в гомеопатических лекарствах. По этой причине гомеопатические средства безопасны для организма, не оказывают побочных эффектов и совместимы с другими лекарствами.

Сегодня гомеопатия является не только весьма актуальным, но и все более популярным методом лечения. В частности, в Германии этот метод используют в своей практике почти половина врачей, а гомеопатическими препаратами лечатся почти $\frac{1}{3}$ населения; во Франции и Великобритании гомеопатический метод лечения применяют соответственно 32 и 45% медиков; в Индии насчитывается около 400 тыс. специалистов-гомеопатов.

Гомеопатический метод лечения учитывает многообразие этиологических факторов, поэтому с большим успехом применяется в терапии кожных заболеваний. При лечении кожных болезней гомеопатические средства можно сочетать с различными другими методами лечения, в том числе и немедикаментозными: психотерапией, рефлексотерапией, диетотерапией, массажем, лечебной физкультурой и др.

Гомеопатия стала одним из важных направлений лечения псориаза, что обусловлено не только эффективностью, но и безопасностью этого метода даже при длительном применении. В последнее время представляется целесообразным более широкое использование при псориазе безопасных и относительно дешевых комплексных гомеопатических препаратов, для назначения которых не требуется детального знания гомеопатического метода. Комплексные гомеопатические препараты создаются с использованием



«часто употребляемых прописей», то есть на основе хорошо изученных однокомпонентных гомеопатических средств.

Бытует мнение, что действие комплексных гомеопатических препаратов является чисто симптоматическим, при этом компоненты дополняют друг друга, соответствуя симптомам определенной стадии патологического процесса. Однако результаты проведенных в медицинских центрах и клиниках исследований позволяют сделать вывод о том, что компоненты комплексного гомеопатического препарата – средства не только и не столько дополняющие друг друга, но представляющие собой единый комплекс, соответствующий в своей основе структуре гомеопатического рецепта и действующий симптоматически, патогенетически и органотропно [7].

Среди комплексных гомеопатических средств, используемых при лечении псориаза в нашей стране, наиболее распространены препараты таких фирм-производителей, как Neel (Германия), Deutsche Homeopathie Union (Германия), «Эдас» (Россия) [8, 9]. В частности, самый известный противопсориазный гомеопатический препарат – крем Псориаген (Deutsche Homeopathie Union) – помимо настойки из растения магонии остролистной содержит ланолин, парафин и воду. Псориаген уменьшает образование чешуек, шелушение кожи, оказывает противовоспалительное действие и может применяться для лечения больших поверхностей кожного покрова, включая кожу волосистой части головы и крупных складок. Результаты международного открытого проспективного многоцентрового исследования, проведенного в Германии, Бельгии, России и Украине, свидетельствуют о том, что трехмесячный курс лечения этим препаратом привел к снижению у 64,9% пациентов индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в среднем с $5,7 \pm 4$ до $2 \pm 2,8$ балла. В целом положительный терапевтический эффект был достигнут в 80% случаев. Переносимость испытываемого препарата была признана хорошей или очень хорошей в 93% случаев [10].

Гомеопатический препарат Лома Люкс Псориасис (Loma Lux Laboratories, США) является природным минеральным средством, в состав которого входят сульфат никеля, сульфат калия, бромид натрия, бромид калия и бромид цинка. Он представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, в 5 мл которой содержится около 1,1 мг никеля и 23,4 мг бромида, а также неактивные ингредиенты – очищенная

вода, 2% этиловый спирт, 0,15% метилпарабен и 0,03% пропилпарабен. Препарат предназначен для лечения псориаза и выпускается в виде раствора во флаконах по 237 мл для приема внутрь.

Точный механизм действия Лома Люкс Псориасиса пока неизвестен. Предполагается, что входящие в его состав минеральные соли помогают компенсировать первичный генетический биохимический дефект. В основе этого дефекта лежит нарушение зависимой от никеля металлоферментной системы, которая становится более эффективной в среде, обогащенной никелем. Бромид же известен как антипролиферативное и противозудное средство [11, 12].

Материал и методы

Исследование эффективности, переносимости и безопасности гомеопатического препарата Лома Люкс Псориасис проведено при лечении 45 больных псориазом (26 мужчин, 19 женщин) в возрасте от 18 до 67 лет. У 33 из них был диагностирован вульгарный псориаз, у 7 – экссудативный, у 5 – артропатический. Во всех случаях патологический процесс носил распространенный характер с локализацией на волосистой части головы, лице, локтях, коленях, туловище, ладонях, подошвах. У 29 больных процесс сопровождался поражением ногтевых пластинок кистей и/или стоп. У 17 больных наблюдалась прогрессирующая стадия заболевания, у 28 – стационарная. Индекс PASI варьировал от 5 до 30 (в среднем 17,3). К моменту лечения больные страдали псориазом от 1 до 39 лет (в среднем 10,5 года). У 5 из них псориаз был выявлен впервые, остальные ранее получали различное лечение:

- у 24 пациентов оно включало внутривенные вливания тиосульфата натрия, хлорида кальция, глюконата кальция, витамины, антигистаминные препараты, наружную терапию, ультрафиолетовое облучение очагов поражения. Длительность ремиссии после применения этих методов не превышала 2,5–3 месяцев;
- 8 пациентов получали иммуносупрессивную терапию циклоспорином, после чего рецидивы заболевания у них были отмечены в среднем спустя 5–6 месяцев;
- 3 больных получали глюкокортикоиды внутрь (преднизолон в дозе от 20 до 40 мг/сут), длительность ремиссии после их применения составляла в среднем 2–3 месяца;
- 5 пациентов лечились цитостатиком метотрексатом, длительность ремиссии составляла менее 6 месяцев.

Терапию с использованием препарата Лома Люкс Псориасис начинали не ранее чем через 2 недели после прекращения других методов лечения. Перед началом проведения терапии у больных исследовали общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, клинический и биохимический анализы крови и иммунограмму. У всех пациентов до лечения общие анализы мочи были в пределах нормы; у 17 больных было выявлено небольшое повышение уровня холестерина, триглицеридов, билирубина, лактатдегидрогеназы. Более выраженные нарушения обнаружены при исследовании лимфоцитов и их субпопуляций: средние показатели общего количества Т-лимфоцитов незначительно отличались от нормы, в то время как уровень Т-хелперов был снижен (35,7%), а Т-супрессоров – повышен (28,65%); соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров было снижено до 1,27.

Лечение Лома Люкс Псориасисом проводилось в комплексе с наружными средствами: 2% салициловым вазелином, препаратами дегтя, нафталана, мазями флуоцинолона ацетонида, мометазона, комплексными препаратами бетаметазона и салициловой кислоты. Препарат Лома Люкс Псориасис назначался внутрь однократно натощак за час до еды ежедневно. В зависимости от массы тела доза составляла:

- 22–45 кг – 0,5 чайной ложки (2,5 мл);
- 45–68 кг – 1 чайная ложка (5 мл);
- 68–90 кг – 1,5 чайной ложки (7,5 мл);
- свыше 90 кг – 2 чайные ложки (10 мл).

Во время приема Лома Люкс Псориасиса рекомендовалось исключить употребление спиртных напитков, избегать употребления кофе, красного мяса и предварительно обработанных мясopодуlктов, животных жиров, арахиса и содержащих его продуктов, специй; ограничить употребление острых, сладких, жареных блюд, продуктов, вызывающих аллергические реакции (цитрусовые, шоколад, газированные напитки). Предлагалось соблюдать диету в виде продуктов, богатых железом, фолиевой кислотой, витаминами групп А, В, С, Е, а также зеленых овощей, рыбы, мяса индейки; в качестве приправ допускались лук, чеснок, травы, петрушка, перец черный горошек, из жиров – оливковое, кукурузное, соевое, подсолнечное и сливочное масло, маргарин. На фоне лечения рекомендовалось применение в течение месяца желчегонных препаратов (бессмертник, зверобой, ромашка и др.) или гомеопатических желчегонных средств, а также настоя валерианы,

пустырника по 15–25 капель в одной четверти стакана воды 2 раза в день (утром и вечером). В процессе лечения еженедельно оценивался индекс PASI, а также возможные побочные реакции на проводимую терапию.

Результаты

Уже после двухнедельного приема Лома Люкс Псориасиса больные отмечали исчезновение зуда, уменьшение шелушения и гиперемии. После 12 недель лечения у 18 (40%) больных наступило заметное улучшение, соответствующее снижению индекса PASI на 75–100%: полностью прекратилось шелушение, рассосались псориазные папулы и бляшки (на их месте оставалась гипер- или депигментация). У 26 (57,8%) пациентов наступило умеренное улучшение (снижение индекса PASI на 25–75%). У 1 больного наблюдалось незначительное улучшение (со снижением индекса PASI менее чем на 25%), в связи с чем прием Лома Люкс Псориасиса был продлен еще на 4 недели, что привело к значительному улучшению со стороны кожного процесса.

Переносимость лечения во всех случаях была хорошей. В процессе лечения никаких побочных эффектов или осложнений не зарегистрировано. Клиническое выздоровление сопровождалось выраженной тенденцией к нормализации биохимических и иммунологических показателей, в частности, к увеличению иммунорегуляторного индекса до 1,6, а также тенденцией к возрастанию содержания Т-хелперов в среднем до 44,3%.

В сроки наблюдения до 6 месяцев рецидивы заболевания были отмечены у 17 из 45 пациентов (у 1 – через 4 месяца, у 6 – через 5, у 10 – через 6); через 1 год после лечения рецидивы наблюдались у 24 пациентов, через 18 месяцев – также у 24.

Заключение

Гомеопатический препарат Лома Люкс Псориасис является эффективным лекарственным средством для лечения больных псориазом (в том числе псориазическим артритом) как в стационарной, так и в прогрессирующей стадии. Его назначение патогенетически обосновано. Препарат отвечает главным требованиям, которые предъявляются к современной терапии псориаза: хорошо переносится пациентами и может применяться в различных возрастных группах больных. Лома Люкс Псориасис можно рекомендовать к более широкому использованию при лечении псориаза. ©



Литература (References)

1. Молочков ВА, Бадокин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия; 2007. 234 с. (Molochkov VA, Badokin VV, Al'banova VI, Volnukhin VA. Psoriasis and psoriatic arthritis. Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya; 2007. 234 p. Russian).
2. Шахмейстер ИЯ, Коляденко ВГ, Гилер У, Бонон Х, Хегер М, Марголин ДВ, Трусов ИЛ. Мазь Псориаген – эффективное средство для симптоматического лечения Psoriasis vulgaris. М.; 2000. 16 с. (Shakhmeyeter IYa, Kolyadenko VG, Giler U, Boonen Kh, Kheger M, Margolin DV, Trusov IL. Psoriaten ointment: an effective symptomatic therapy of Psoriasis vulgaris. Moscow; 2000. 16 p. Russian).
3. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370(9583):263–71.
4. Smith SA, Young TR, Winsjansen E, Baker AE, Williams JH Jr. Improvement of psoriasis vulgaris with oral nickel dibromide. Arch Dermatol. 1997;133(5):661–3.
5. Караулов АВ, Быков СА, Быков АС. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: БИНОМ; 2012. 328 с. (Karaulov AV, Bykov SA, Bykov AS. Immunology, microbiology and immunopathology of the skin. Moscow: BINOM; 2012. 328 p. Russian).
6. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, ред. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 152 с. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV, editors. Photopheresis in dermatovenereology. Moscow: BINOM; 2014. 152 p. Russian).
7. Васильев ЮВ. Гомеопатическая терапия в дерматологической практике. СПб.: Гиф; 1996. 200 с. (Vasil'ev YuV. Homeopathic medicines in dermatology. Saint-Petersburg: Gif; 1996. 200 p. Russian).
8. Калабанов ВК. Случаи лечения бронхиальной астмы и псориаза гомеопатией. Гомеопатия и фитотерапия. 1997;(2):73–9. (Kalabanov VK. [Homeopathic therapy of bronchial asthma and psoriasis: clinical cases]. Gomeopatiya i fitoterapiya. 1997;(2):73–9. Russian).
9. Шевчук Т. Гомеопатическое лечение псориаза. Гомеопатический вестник. 1994;(1):114–8. (Shevchuk T. [Homeopathic therapy of psoriasis]. Gomeopateskiy vestnik. 1994;(1):114–8. Russian).
10. Головатюк АВ, Титиева НМ. К вопросу о механизме действия комплексного гомеопатического препарата «Инфлюцид». Вестник российского представительства фирм «DHU»/«Schwabe». М., 2001. 4 с. (Golovatyuk AV, Titieva NM. [Revisiting mechanism of action of complex homeopathic medicine Influcid]. Vestnik rossiyskogo predstavitel'stva firm «DHU»/«Schwabe». Moscow; 2001. 4 p. Russian).
11. Smith SA, Aamir F, Otis MP. Elevated serum nickel concentration in psoriasis vulgaris. Int J Dermatol. 1994;33(11):783–5.
12. Колосовский ЭД. Случай лечения псориатической эритродермии гомео- и фито-препаратами. Гомеопатия и фитотерапия. 2000;(1):68–70. (Kolosovskiy ED. [Therapy of psoriatic erythroderma with homeopathic and herbal medicines: a case report]. Gomeopatiya i fitoterapiya. 2000;(1):68–70. Russian).

Treatment of psoriasis with homeopathic medicines

Molochkov V.A.

Molochkov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of the Dermato-venereology and Dermato-Oncology Department¹
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
 Tel.: +7 (495) 631 01 63.
 E-mail: derma@monikiweb.ru

Background: Psoriasis is a disease with growing incidence predominantly affecting young and middle-aged patients. It is characterized by frequent exacerbations, insufficient efficacy of the routine therapy and common adverse effects. Thus, use of alternative therapies is of great importance.

Aim: To assess efficacy and safety of homeopathic medicine Loma Lux Psoriasis in patients with different forms of psoriasis.

Materials and methods: 45 patients with progressive (n=17) and stable (n=28) psoriasis and mean PASI (Psoriasis Area and Severity Index) value 17.3 (5–30) were treated with homeopathic medicine Loma Lux Psoriasis in combination with topical medicines: salicylic Vaseline 2%, tar and naphthalane preparations, ointments with fluocinolone acetone and mometasone, betametasone/salicylic acid combinations. Diet was also recommended.

Results: After 12 weeks, significant improvement (PASI decrease 75–100%) was demonstrated in

40% of the patients including completely absent skin desquamation, resorption of psoriatic papules and patches with residual hyper- or depigmentation. 57.8% of the patient had moderate improvement (PASI decrease 25–75%). In one patient with only slight improvement (PASI decrease less than 25%) treatment was prolonged for 4 weeks and significant improvement was achieved.

Therapy was well tolerated in all patients. No side effects or treatment-related complications were reported. Clinical recover was associated with marked tendency to improvement of blood biochemistry and immunology: elevation of immunoregulatory index up to 1.6 and T-helpers content up to 44.3%.

Conclusion: Homeopathic medicine Loma Lux Psoriasis is characterized by good efficacy and safety profile and may be recommended as addition to comprehensive treatment of stable and progressing psoriasis.

Key words: psoriasis, homeopathic medicines.

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



К вопросу о выявлении псориатического артрита у больных псориазом

Якубовская Е.С.

Якубовская Елена Сергеевна – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: alenka.hunny@mail.ru

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

Цель – изучение клинико-рентгенологических особенностей псориатического артрита (ПсА) у больных псориазом, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ.

Материал и методы. Обследованы 70 больных с распространенным вульгарным псориазом, у которых установлен диагноз ПсА или имелись клинические признаки ПсА. Клиническая картина ПсА оценивалась на основании данных о функциональной недостаточности и особенностях поражения суставов, а также степени активности и рентгенологической стадии заболевания.

Результаты. ПсА у больных псориазом преимущественно характеризовался олиго- и полиартритом, редко сопровождался псориатическим анкилозирующим спондилитом и существенно чаще – периферическим артритом. Лишь в 6% случаев наблюдалась изолированная артралгия.

Заключение. Поскольку ПсА у больных псориазом может носить характер артралгии или иметь низкую степень активности, при этом не сопровождаясь рентгенологическими признаками, имеет значение как можно более раннее выявление заболевания у таких больных.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, артралгии.

Псориатический артрит (ПсА) считается одним из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. В сочетании с псориазом он характеризуется прогрессирующим течением, заинтересованностью опорно-двигательного аппарата с развитием эрозивного артрита, сакроилеита, анкилозирующего спондилоартрита, различных видов костной резорбции, множественных энтезитов, а также многочисленных общих и висцеральных проявлений [1]. Этот серонегативный артрит может развиваться в любом

периоде псориаза [2]. ПсА у больных псориазом проявляется следующими типами клинического течения: дистальным артритом, асимметричным олигоартритом, симметричным полиартритом и спондилоартритом (сакроилеитом и спондилитом), выраженным остеолитом [3]. Другие частые признаки ПсА – синовиальное и мягкотканное воспаление соседних тканей, энтезит, теносиновит и дактилит [4].

ПсА характеризуется разной выраженностью скованности, отека и боли в суставах, соседних с ними связках и сухожилиях. Исходя из этого



выделяют две основные формы ПсА – обычную и тяжелую. Обычной форме присущи следующие особенности: локализация воспалительных изменений в 1–3 суставах или полиартрит со слабо выраженными деструктивными изменениями; внутрисуставной остеолит в небольшом числе суставов; сакроилеит или анкилозирующий спондилоартрит без нарушения функции позвоночника; умеренно выраженные общие и висцеральные проявления без органной недостаточности; минимальная или умеренная лабораторная активность воспалительного процесса; медленно прогрессирующее течение. Для тяжелой формы свойственно быстро прогрессирующее течение, множественный эрозивный артрит и множественный внутрисуставной остеолит, анкилозирующий спондилоартрит с выраженной функциональной недостаточностью позвоночника, яркие поливисцериты, максимальные лабораторные показатели воспалительной активности [1, 2].

Несмотря на то что тяжесть суставных поражений при ПсА может привести к инвалидизирующей и эрозивно-деструктивной артропатии, целый ряд аспектов этой серьезной междисциплинарной проблемы недостаточно исследован. Это касается в том числе встречаемости ПсА в общей популяции, факторов риска развития и предикторов тяжести заболевания, частоты развития ПсА на фоне псориаза, а также частоты и особенностей сопутствующих ему заболеваний [5].

К клиническим признакам, предсказывающим развитие ПсА, некоторые исследователи относят поражение ногтей (особенно онихолизис), волосистой части головы и межъягодичной складки [6]. По другим данным, с риском возникновения ПсА ассоциируется также увеличение площади поражения кожи, при этом установлено, что ограниченное поражение кожи не исключает возможности развития ПсА [7]. Отмечалось, что больные ПсА, подобно больным реактивным артритом, характеризуются повышенным риском сопутствующей патологии и более высокой смертностью по сравнению с таковой в общей популяции [6].

Уточнение обозначенных выше вопросов, а также выявление клинических признаков, предсказывающих тяжесть и деструктивное течение ПсА, имеют важное практическое значение не только для предотвращения развития ПсА у больных псориазом, но и для его ранней диагностики, что позволит уменьшить степень обусловленных ПсА суставных поражений и подобрать рациональную терапию сопутствующих

заболеваний. В настоящее время ситуация такова, что дерматологи часто не диагностируют ПсА. По данным литературы, ревматологи выявляют до 1/3 случаев ПсА, причем более чем в 40% таких случаев заболевание ранее не было установлено дерматологами [5].

Целью исследования было изучение клинико-рентгенологических особенностей ПсА у 70 больных псориазом, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и консультированных ревматологами ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Материал и методы

Характеристика 70 больных псориазом, в отношении которых был установлен или заподозрен диагноз ПсА, дана в табл. 1 и 2. В группе

Таблица 1. Половозрастная характеристика больных псориазом артритом и псориазом, n (%)

Возраст, годы	Общее число больных	Женщины	Мужчины
До 20	2 (2,86)	–	2 (4,65)
21–30	13 (18,6)	2 (7,4)	11 (25,6)
31–40	23 (32,86)	9 (33,3)	14 (32,56)
41–50	14 (20,0)	6 (22,2)	7 (16,28)
51–60	11 (15,7)	5 (18,52)	7 (16,28)
Старше 60	7 (10,0)	5 (18,52)	2 (4,65)
Всего	70 (100)	27 (100)	43 (100)

Таблица 2. Сроки развития псориазического артрита у больных псориазом, n (%)

Время, годы	Женщины	Мужчины	Общее число больных
< 1	8 (20,0)	11 (31,8)	19
1–2	18 (60,0)	7 (18,2)	25
3–5	–	4 (40,9)	4
5–10	8 (20,0)	4 (9,1)	12
11–20	–	–	–
> 20	–	–	–
Всего	34 (100)	36 (100)	70

**Таблица 3.** Особенности поражения суставов при псориатическом артрите у больных псориазом, n (%)

Вид поражения	Женщины	Мужчины	Общее число больных
Моноартрит	–	–	–
Олигоартрит	11 (32,4)	10 (27,8)	21
Полиартрит	5 (14,7)	10 (27,8)	15
Спондилит			
Изолированный	–	3 (8,33)	3
Сочетание			
с моноартритом	–	5 (13,9)	5
с олигоартритом	–	–	–
с полиартритом	–	5 (13,9)	5
Артралгии (изолированные)	8 (23,53)	3 (8,33)	11
Всего	34 (100)	36 (100)	70

Таблица 4. Активность псориатического артрита у больных псориазом, n (%)

Степень активности	Женщины	Мужчины
0	11 (33,35)	4 (11,11)
I	19 (55,89)	14 (38,9)
II	4 (11,8)	18 (50,0)
III	–	–
Всего	34 (100)	36 (100)

Таблица 5. Рентгенологические стадии псориатического артрита у больных псориазом, n (%)

Стадия	Женщины	Мужчины
0	8 (23,5)	4 (11,1)
I	18 (53,0)	14 (38,9)
IIa	–	14 (38,9)
IIb	4 (11,8)	–
III	4 (11,8)	4 (11,1)
IV	–	–
Всего	34 (100)	36 (100)

обследованных больных ПсА преобладали мужчины (61,4%), причем большинство из них составляли лица наиболее трудоспособного возраста – от 21 до 50 лет. Давность ПсА варьировала от менее 1 года до 8 лет (преимущественно от 1 до 5 лет), существенных различий по этому признаку между мужчинами и женщинами не было.

Оценивали данные о функциональной недостаточности и особенностях поражения суставов, а также степени активности и рентгенологической стадии заболевания.

Результаты

Как видно из табл. 3, преобладали больные с олиго- и полиартритом, моноартрит не был диагностирован ни в одном случае. У 3 пациентов выявлен изолированный псориатический анкилозирующий спондилит. В 11 случаях (8 женщин, 3 мужчины) суставной патологический процесс был представлен артралгическим синдромом и расценивался как фаза, предшествующая ПсА.

У 15 из 70 обследованных пациентов не обнаружено признаков активного воспалительного суставного процесса, у 33 была низкая степень активности ПсА (I), у 22 – умеренная (II) (табл. 4).

В 12 случаях ПсА рентгенологические признаки поражения суставов отсутствовали, в 32 – тяжесть рентгенологических изменений суставов соответствовала I стадии, в 14 – IIa, в 4 – IIb, в 8 – III (табл. 5). Следовательно, более чем у половины больных псориазом и ПсА рентгенологические изменения были незначительными или отсутствовали, и лишь у 12 (17,14%) они достигали IIb и III стадии. Анкилозов (конечная, IV стадия) в этой группе больных не обнаружено.

Патология костно-суставного аппарата у лиц с ПсА привела к потере трудоспособности у 25 (35,7%) из 70 больных (табл. 6). У большинства пациентов трудоспособность была сохранена или незначительно ограничена.

Таким образом, ПсА у обследованных нами больных псориазом чаще имел место у мужчин, был представлен патологическим изменением преимущественно от 1 до 5 лет давности заболевания, характеризовался олиго- и полиартритом, редко сопровождался псориатическим анкилозирующим спондилитом и существенно чаще – периферическим артритом; лишь в 6% случаев при ПсА наблюдалась изолированная артралгия. Рентгенологические изменения были незначительными или отсутствовали более чем у половины больных ПсА, и только у 17,4% изменения достигали рентгенологической стадии IIb и III. Патология костно-суставного




Таблица 6. Функциональная недостаточность суставов при псориатическом артрите у больных псориазом, n (%)

Степень	Женщины	Мужчины
0	4 (11,8)	–
I	19 (55,9)	22 (60,0)
II	11 (32,4)	14 (40,0)
III	–	–
Всего	34 (100)	36 (100)

аппарата приводила к потере трудоспособности у 35,7% больных псориазом и ПсА, в остальных случаях трудоспособность была сохранена или незначительно ограничена.

Заключение

В связи с тем, что у больных псориазом патологический процесс при ПсА может носить характер артралгии или иметь низкую степень активности, не сопровождаясь рентгенологическими признаками, большое значение имеет выявление ПсА у этого контингента больных врачом-дерматологом совместно с врачом-ревматологом. 

Литература (References)

1. Молочков ВА, Бадокин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2007. 300 с. (Molochkov VA, Badokin VV, Al'banova VI, Volnukhin VA. Psoriasis and psoriatic arthritis. Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2007. 300 p. Russian).
2. Tey HL, Ee HL, Tan AS, Theng TS, Wong SN, Khoo SW. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol.* 2010;37(5):426–30.
3. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, Карзанов ОВ, Якубовская ЕС, Федулкина ВА. Клинико-иммунологические аспекты экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатическом артрите. *Терапевтический архив.* 2012;(10):69–74. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV, Karzanov OV, Yakubovskaya ES, Fedulkina VA. [Clinical and immunological aspects of extracorporeal photochemotherapy for psoriasis and psoriatic arthritis]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2012;(10):69–74. Russian).
4. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, Van Voorhees AS, Elmets CA, Leonardi CL, Beutner KR, Bhushan R, Menter A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):851–64.
5. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, Northington R, Fuiman J, Bananis E, Boggs R, Alvarez D. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):729–35.
6. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233–9.
7. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, Stern RS, Feldman SR, Rolstad T. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):573.

Revisiting the diagnosis of psoriatic arthritis in patients with psoriasis

Yakubovskaya E.S.

Yakubovskaya Elena Sergeevna – Junior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
 Tel.: +7 (495) 631 46 54.
 E-mail: alenka.hunny@mail.ru

Aim: To study clinical and x-ray characteristics of psoriatic arthritis in patients with psoriasis during hospital treatment in the Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).

Materials and methods: We examined 70 patients with generalized psoriasis vulgaris and clinically suspected or definitely diagnosed psoriatic arthritis. Functional insufficiency, characteristics, activity and radiological stage of joint disease were estimated.

Results: Usually, patients with psoriasis had oligo- or polyarthritis which was rarely associated with psoriatic ankylosing spondylitis and more commonly associated with peripheral arthritis. Only 6% of the patients had isolated arthralgia.

Conclusion: In patients with psoriasis, psoriatic arthritis may manifest as arthralgia or low-activity arthritis without radiological signs. Thus, early detection of the disease is of importance.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, arthralgia.

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



Лазероиндуцированная термотерапия и фотодинамическая терапия в дерматологии: возможности и перспективы

Молочков А.В. • Романко Ю.С. • Казанцева К.В. • Сухова Т.Е. • Попучиев В.В. • Третьякова Е.И. • Матвеева О.В. • Кунцевич Ж.С. • Молочкова Ю.В. • Прокофьев А.А. • Дибирова С.Д.

Рассмотрены современные представления о механизмах действия лазерного излучения на организм, технические аспекты применения лазерного излучения различной интенсивности и особенности его действия на биологические ткани. Представлены результаты исследований по применению этого вида воздействий в комплексе лечебных мероприятий у больных кожными заболеваниями, в том числе при опухолях кожи. Приведены данные об эффективности и безопасности лазерной терапии; показано, что преимущества ее использования в дерматологии заключаются в сокращении сроков лечения больных, минимальном количестве противопоказаний. Учитывая эффективность и простоту применения, отсутствие побочных реакций, метод можно отнести к числу перспективных направлений терапии в дерматологии.

Ключевые слова: лазерная терапия, кожные заболевания, лазероиндуцированная термотерапия, фотодинамическая терапия, опухоли кожи.

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

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

Романко Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела²

Казанцева Кристина Вадимовна – аспирантка кафедры кожных и венерических болезней³

Сухова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Попучиев Виктор Васильевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела функциональной диагностики и терапии²

Третьякова Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Матвеева Олеся Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней³

Кунцевич Жанна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Молочкова Юлия Владимировна – науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Прокофьев Александр Александрович – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Дибирова Салимат Дибирмухамедовна – аспирант кафедры кожных и венерических болезней³

С 70–80 гг. XX в. в медицинскую практику интенсивно внедряются лазерные технологии и устройства, которые постепенно получают широкое применение при лечении различных заболеваний. К настоящему времени сформулированы основные тенденции развития лазерных методов в различных областях медицины, постоянно появляются новые технические решения, экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о клинической эффективности и безопасности применения этих методов в лечении заболеваний, в том числе и кожной патологии [1].

Внимание исследователей привлекает возможность применения физических методов в лечении дерматозов и опухолей кожи, в частности, фотодинамической терапии (ФДТ) [2] (по которой уже накоплен значительный массив публикаций [3]) и лазероиндуцированной термотерапии (ЛИТТ) [4, 5].

Механизмы влияния лазерного излучения на ткани и конечный биологический эффект этого взаимодействия определяются прежде всего оптическими и энергетическими особенностями излучения, методами подведения к ткани энергии, а также свойствами самой биоткани [6, 7]. Однако данные литературы об использовании этого метода в лечении дерматологической патологии не систематизированы, а это необходимо для анализа полученных к настоящему времени сведений.

В этой статье проведен анализ применения при лечении болезней кожи методов, основанных на использовании лазерного излучения.

Фотодинамическая терапия

При лечении злокачественных новообразований кожи успешно применяется метод ФДТ. Его преимуществами являются малая инвазивность,

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

² ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России; 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4, Российская Федерация

³ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



высокая избирательность поражения раковой опухоли, низкая темновая токсичность вводимых фотосенсибилизаторов, отсутствие риска тяжелых местных и системных осложнений, возможность выполнения ранней диагностики и процедур органосохраняющей терапии, а также одновременного проведения диагностики и терапии [8–10].

Определение клеточных и тканевых мишеней ФДТ, а также механизмы ее действия постоянно служат объектами исследований [11–19]. Благодаря способности фотосенсибилизаторов накапливаться в опухоли в процессе ФДТ происходит избирательное повреждение ткани опухоли. До настоящего времени наиболее распространены внутривенный путь введения фотосенсибилизаторов в организм [20]. Применяется также метод локального введения [21–26]. Одним из основных факторов, ограничивающих использование ФДТ, считается недостаточная глубина проникновения светового излучения, поэтому разрабатываются методы интерстициального облучения опухоли [27].

Эффективность ФДТ рака кожи зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы фотосенсибилизатора, а также от параметров облучения [28–31]. Высокая эффективность метода отмечена при лечении рецидивов базальноклеточной карциномы [32]. Многочисленные работы последних лет показали возможность успешного использования ФДТ в лечении неонкологических заболеваний кожи [33, 34] и других органов [35]. Немаловажное значение имеет также экономическая эффективность ФДТ [29].

Лазероиндуцированная термотерапия

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о расширяющемся использовании лазерной терапии в дерматологии. В ряде работ показана эффективность ЛИТТ при лечении кожных заболеваний разной этиологии, в том числе базальноклеточной карциномы [36–38]. Получены данные, свидетельствующие об эффективности локальной гипертермии с использованием неодимового лазера в лечении вирусиндуцированных поражений кожи. К.Г. Moskalik и соавт. сообщили об успешном опыте применения углекислотного лазера в лечении базальноклеточного рака кожи и меланомы. ЛИТТ используется в лечении базальноклеточного рака кожи при труднодоступной для лучевой терапии и криодеструкции локализации (ушная раковина, угол глаза и др.) [39].

С развитием технических возможностей, касающихся нагрева опухоли и осуществления температурного контроля, увеличился интерес онкологов к гипертермии. Если в 90-х гг. XX в. T.V. De Vita утверждал, что известно только три направления для создания и использования локального воздействия гипертермии на опухоль, вне зависимости от ее размеров и глубины расположения, – микроволны, ультразвук и радиочастотные излучатели, то в настоящее время для локальной гипертермии применяются и другие технические средства: электромагнитное излучение – высокочастотное, ультравысокочастотное и сверхвысокочастотное, а также лазерное излучение [40, 41].

Источник теплового излучения выбирается индивидуально для каждой патологии. Необходимо подобрать длину волны так, чтобы глубина проникновения излучения соответствовала расположению опухолевого образования в тканях.

Одним из преимуществ использования лазера в лечении новообразований является возможность достижения нагрева в строго заданном объеме и конфигурации опухоли, без повреждения окружающей здоровой ткани, что особенно важно при локализации патологического процесса на лице [6]. Применение данного вида ЛИТТ основано на избирательном перегреве опухолевых тканей по сравнению со здоровыми. Повышение температуры способствует увеличению скорости кровотока и теплоотдачи в здоровой ткани, тогда как в опухоли из-за несовершенного строения сосудистого русла снижается перфузия, наблюдаются сосудистый отек и формирование многочисленных микротромбозов. Нарушение кровотока в опухоли приводит к хронической гипоксии, истощению запасов аденозинтрифосфорной кислоты, замедлению или нарушению репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетках. Этими механизмами, в частности, объясняются повышение термочувствительности клеток солидных опухолей и развитие в них уже при 42,5 °С необратимых повреждений за счет некроза и апоптоза [7, 42]. Кроме того, показана роль температурно-индуцируемой продукции белков теплового шока (heat shock proteins – HSP) в формировании специфического иммунного ответа на опухолевые антигены [43].

Для эффективной процедуры необходим нагрев патологического очага до 43–45 °С, что обеспечивается подбором специальных световодов (диффузионных рассеивателей) и соответствующим температурным контролем, который, в свою

очередь, выполняется при помощи специальных термозондов (игольчатых щупов, гибких катетеров). При перегреве происходит поражение здоровой ткани, а недостаточный нагрев может спровоцировать рост опухоли. Температурный контроль при гипертермии затруднен в связи со сложной динамикой взаимодействия лазерного излучения и биоткани (неоднородностью теплового поля вокруг диффузионного рассеивателя), а также по причине глубинного расположения опухоли.

Воздействие лазерным лучом осуществляется локально в пределах видимой границы опухоли до наступления спазма сосудов опухоли, который выражается в побледнении облучаемого участка по сравнению с окружающими гиперемизированными здоровыми тканями. Избирательность термоповреждения злокачественных клеток при сохранности здоровых тканей достигается не только за счет локального воздействия лазерного луча, но и в результате повышенной термочувствительности опухоли. В здоровой ткани скорость кровотока и теплоотдача линейно возрастают с увеличением температуры. Доказано, что именно этот феномен определяет селективность перегрева опухолевых тканей по сравнению со здоровыми. По данным А. Szasz и соавт., нарушение кровотока в солидных опухолях и хроническая гипоксия значительно повышают термочувствительность опухолевых клеток, и уже при температуре 42,5 °С происходит необратимое повреждение клеток опухоли, вследствие чего запускаются прямой (некроз) и непрямой (апоптоз) пути опухолевой деструкции [7].

Работы, посвященные оценке эффективности применения ЛИТТ в лечении базальноклеточного рака кожи, немногочисленны, данные получены по результатам исследования ограниченного числа больных, причем без учета формы и гистологического типа опухоли. В частности, М.Н. El-Tonsy и соавт. показали эффективность гипертермии, индуцированной лазером на иттрий-алюминиевом гранате с непрерывной генерацией волн. Мощность лазера на выходе составляла 10 Вт, диаметр лазерного пятна – 0,8 см, время воздействия – не менее 1 минуты при 37 поверхностных и нодулярных очагах базалиомы. При этом полностью излечились 97,3% пациентов, в течение последующих 3–5 лет рецидив был отмечен лишь в 1 (2,7%) случае [5].

В отечественной литературе упоминания о применении ЛИТТ единичны. Так, М.Л. Гельфонд и А.С. Барчук описали метод лазерной селективной гипертермии, эффективный

при лечении злокачественных новообразований наружных локализаций, в том числе базальноклеточного рака кожи. В качестве источника лазерного излучения они использовали отечественный полупроводниковый лазер с длиной волны 810 нм и средней мощностью световода на выходе 4–6 Вт. Диаметр поля облучения (с применением оптической насадки) составлял 1 см. Лечение потребовало проведения 6–8 сеансов лазерной гипертермии [1].

В работе В.В. Соколова и соавт. описан комбинированный способ лечения злокачественных опухолей, в частности базальноклеточного рака кожи, с помощью ФДТ и лазерной термотерапии. При ФДТ допускалось внутривенное, аппликационное и интратуморальное введение фотосенсибилизаторов, в качестве которых использовались соединения со спектром поглощения волн в диапазоне 630–800 нм (порфирины, нафталоцианины, хлорины, бензопорфирины и др.). При ЛИТТ для прогревания злокачественной опухоли в пределах 40–45 °С применяли полупроводниковый лазерный аппарат, генерирующий излучение в ближней инфракрасной области оптического диапазона с длиной волны 800–1064 нм. Нагрев осуществляли в течение не менее 30 минут. Лечение повторялось дважды с интервалом в 4–5 дней. Однако в этих исследованиях эффект ЛИТТ был отмечен у единичных больных базальноклеточным раком кожи.

Недостаточная изученность применения метода ЛИТТ в дерматоонкологии и малые выборки пациентов в доступных публикациях свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований.

Заключение

Интенсивное развитие лазерной терапии определяется такими факторами, как высокая универсальность метода, представляющего собой в ряде случаев реальную альтернативу медикаментозной терапии, сочетаемость практически со всеми видами лечения, возможность повышать чувствительность к ряду лекарственных препаратов, отсутствие широкого спектра противопоказаний, характерных для стандартных методов лечения, и, наконец, высокие экономические показатели [43, 44].

В клинической и экспериментальной дерматологии можно выделить несколько основных направлений изучения механизма действия лазерного излучения на кожу и организм в целом:

- разработка методов активного воздействия на клеточные, гуморальные и нервные



компоненты с целью активации обменных процессов;

- изыскание возможностей для лечения заболеваний кожи лазерным излучением с различной мощностью и разной длиной волны;
- расширение сферы применения лазерного излучения.

Анализ данных литературы показывает, что применение лазерного воздействия в комплексе лечебных мероприятий у больных с кожными заболеваниями повышает эффективность терапии, сокращает сроки лечения, имеет минимальное

количество ограничений. Более чем 35-летний опыт использования лазеров в дерматологии свидетельствует о целесообразности применения этого метода при различных заболеваниях. Однако вопреки положительным результатам, полученным в клинической практике, различные виды лазерной терапии в дерматологии применяются незаслуженно редко. Учитывая простоту самого метода, отсутствие побочных реакций, ограниченность противопоказаний при проведении процедур, лазерную терапию можно отнести к числу наиболее перспективных направлений в дерматологии. ☺

Литература (References)

1. Гельфонд МЛ, Барчук АС. Лазерная селективная гипертермия в лечении злокачественных новообразований. Методические рекомендации. СПб.; 2002. 13 с. (Gel'fond ML, Barchuk AS. Selective laser hyperthermia in the treatment of malignant tumors. Saint-Petersburg; 2002. 13 p. Russian).
2. Филоненко ЕВ. Физические методы в лечении больных гипертермией. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;2(8):100–5. (Filonenko EV. [Physical methods in the treatment of skin cancer patients]. Meditsinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor. 2012;2(8):100–5. Russian).
3. Странадко ЕФ, Каменская ВН. Фотодинамическая терапия: наукометрическое исследование. Лазерная медицина. 2013;17(2):44–9. (Stranadko EF, Kamenskaya VN. [Photodynamic therapy: a scientometric study]. Lazernaya meditsina. 2013;17(2):44–9. Russian).
4. Castro DJ, Saxton RE, Soudant J. The concept of laser phototherapy. Otolaryngol Clin North Am. 1996;29(6):1011–29.
5. El-Tonsy MH, El-Domyati MM, El-Sawy AE, El-Din WH, Anbar Tel-D, Raouf HA. Continuous-wave Nd:Yag laser hyperthermia: a successful modality in treatment of basal cell carcinoma. Dermatol Online J. 2004;10(2):3.
6. Steen WM, Mazumder J. Biomedical Laser Processes and Equipment Laser Material Processing. 4th edition. London: Springer-Verlag; 2010.
7. Szasz A, Vincze G. Dose concept of oncological hyperthermia: heat-equation considering the cell destruction. J Cancer Res Ther. 2006;2(4):171–81.
8. Каплан МА, Романко ЮС. Фотодинамическая терапия. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004;1(1):43–8. (Kaplan MA, Romanko YuS. [Laser photodynamic therapy]. Fizioterapiya, bal'neologiya i rehabilitatsiya. 2004;1(1):43–8. Russian).
9. Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ, Молочков ВА, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Таранец ТА. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004;6(6):6–10. (Romanko YuS, Kaplan MA, Popuchiev VV, Molochkov VA, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Taranets TA. [Basal cell carcinoma of the skin: treatment difficulties and current aspect of photodynamic therapy]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2004;6(6):6–10. Russian).
10. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Фотодинамическая терапия. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. 195 с. (Tsyb AF, Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV. Photodynamic therapy. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. 195 p. Russian).
11. Каплан МА, Никитина РГ, Романко ЮС, Бозаджиев ЛЛ, Малыгина АИ, Дрожжина ВВ. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных. Лазерная медицина. 1998;2(2–3):38–42. (Kaplan MA, Nikitina RG, Romanko YuS, Bozadzhiyev LL, Malygina AI, Drozhzhina VV. [Photodynamic therapy for experimental sarcoma M-1]. Lazernaya meditsina. 1998;2(2–3):38–42. Russian).
12. Каплан МА, Пономарев ГВ, Баум РФ, Романко ЮС, Мардынская ВП, Малыгина АИ. Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных-опухоленосителей. Российский биотерапевтический журнал. 2003;2(4):23–30. (Kaplan MA, Ponomarev GV, Baum RF, Romanko YuS, Mardynskaya VP, Malygina AI. [Study of photodynamic activity Photoditazini at photodynamic therapy of experimental animals with tumor]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2003;2(4):23–30. Russian).
13. Каплан МА, Романко ЮС, Мардынская ВП, Малыгина АИ, Бурмистрова НВ, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спиченкова ИВ. Разработка метода фотодинамической терапии с Фотодитазиним у экспериментальных животных с саркомой М-1. Российский биотерапевтический журнал. 2004;3(2):52. (Kaplan MA, Romanko YuS, Mardynskaya VP, Malygina AI, Burmistrova NV, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IV. [Development of the method of Photodithazine photodynamic therapy for experimental sarcoma M-1]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2004;3(2):52. Russian).
14. Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Михина ЛН, Фомина НК, Малыгина АИ, Ингель ИЭ. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазиним. Лазерная медицина. 2005;9(2):46–54. (Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV, Yuzhakov VV, Bandurko LN, Mikhina LN, Fomina NK, Malygina AI, Ingel' IE. [The influence of luminous density on the anti-tumor efficacy of Photodithazine photodynamic therapy]. Lazernaya meditsina. 2005;9(2):46–54. Russian).
15. Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Фомина НК, Михина ЛН, Малыгина АИ, Ингель ИЭ. Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1. Лазерная медицина. 2005;9(4):41–7. (Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV, Yuzhakov VV, Bandurko LN, Fomina NK, Mikhina LN, Malygina AI, Ingel' IE. [Effects of photodynamic therapy on the growth and functional morphology of sarcoma M-1]. Lazernaya meditsina. 2005;9(4):41–7. Russian).
16. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазиним на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. Бюлле-



- тень экспериментальной биологии и медицины. 2004;138(12):658–64. (Tsyb AF, Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV. [Effects of Photodithazine photodynamic therapy on the morphofunctional characteristics of sarcoma M-1]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004;138(12):658–64. Russian).
17. Романко ЮС, Цыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотодитазином от плотности световой энергии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005;139(4):456–61. (Romanko YuS, Tsyb AF, Kaplan MA, Popuchiev VV. [Anti-tumor efficacy of Photodithazine photodynamic therapy and its relation to luminous density]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2005;139(4):456–61. Russian).
18. Романко ЮС, Тсыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma. *Bull Exp Biol Med*. 2004;138(6):584–9.
19. Романко ЮС, Тсыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density. *Bull Exp Biol Med*. 2005;139(4):460–4.
20. Цыб АФ, Каплан МА, Молочков ВА, Миرون АФ, Романко ЮС, Капинус ВН, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000;(4):4–12. (Tsyb AF, Kaplan MA, Molochkov VA, Mironov AF, Romanko YuS, Kapinus VN, Sukhova TE, Tret'yakova EI. [Photodynamic therapy for the treatment of solitary and multiple basalomas]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2000;(4):4–12. Russian).
21. Молочков АВ, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Аكوпова КВ, Королева ЛП, Прокофьев АА, Румянцев СА, Алиева ПМ, Романко ЮС, Молочков ВА. Сравнительные результаты эффективности лазериндуцированной и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;(4):30–6. (Molochkov AV, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Akopova KV, Koroleva LP, Prokof'ev AA, Rumyantsev SA, Alieva PM, Romanko YuS, Molochkov VA. [Comparison of effectiveness of laser-induced and photodynamic therapy for superficial and micronodular basalomas]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2012;(4):30–6. Russian).
22. Прокофьев АА, Молочков ВА, Молочков АВ, Сухова ТЕ, Карташова МГ. Фотодинамическая терапия саркомы Капоши. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011;(4):4–6. (Prokof'ev AA, Molochkov VA, Molochkov AV, Sukhova TE, Kartashova MG. [Photodynamic therapy of Kaposi's sarcoma]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2011;(4):4–6. Russian).
23. Сухова ТЕ, Романко ЮС, Матвеева ОВ. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с локальным применением радахлорина. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008;(4):41–4. (Sukhova TE, Romanko YuS, Matveeva OV. [Photodynamic therapy for basal-cell carcinoma with the local application of radachlorine]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2008;(4):41–4. Russian).
24. Сухова ТЕ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Коренев СВ, Прокофьев АА. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи (сообщение 1). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(2):4–10. (Sukhova TE, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Korenev SV, Prokof'ev AA. [Intra-tissue administration of photosensitizer during photodynamic therapy of basal cell carcinoma of the skin (report 1)]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2010;(2):4–10. Russian).
25. Таранец ТА, Сухова ТЕ, Романко ЮС. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон». Альманах клинической медицины. 2007;15:283–8. (Taranets TA, Sukhova TE, Romanko YuS. [Photodynamic therapy of basal cell carcinoma of the skin with local and intravenous administration of chlorine derivative Photolon]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2007;15:283–8. Russian).
26. Ярославцева-Исаева ЕВ, Каплан МА, Романко ЮС, Сокол НИ. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора. Российский биотерапевтический журнал. 2003;2(4):19–22. (Yaroslavtseva-Isaeva EV, Kaplan MA, Romanko YuS, Sokol NI. [Method of photodynamic therapy of experimental tumor (Sarcoma M-1) with local administration of photosensitizer]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2003;2(4):19–22. Russian).
27. Каплан МА, Капинус ВН, Попучиев ВВ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спиченкова ИС, Шубина АМ, Боргуль ОВ, Горанская ЕВ. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. Радиация и риск. 2013;22(3):115–23. (Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul' OV, Goranskaya EV. [Photodynamic therapy: results and prospects]. *Radiatsiya i risk*. 2013;22(3):115–23. Russian).
28. Молочков ВА, Снарская ЕС, Поляков ПЮ, Афонин АВ, Сухова ТЕ, Романко ЮС, Хлебникова АН, Таранец ТА, Королева ЛП, Кладова АЮ, Челюканова МВ, Козлова ЕС. К проблеме лечения базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005;(6):4–9. (Molochkov VA, Snarskaya ES, Polyakov PYu, Afonin AV, Sukhova TE, Romanko YuS, Khlebnikova AN, Taranets TA, Koroleva LP, Kladova AYu, Chelyukanova MV, Kozlova ES. [Treatment of skin basalomas revisited]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2005;(6):4–9. Russian).
29. Романко ЮС, Коренев СВ, Попучиев ВВ, Вайсбейн ИЗ, Сухова ТЕ. Основы фотодинамической терапии. Калининград; 2010. 136 с. (Romanko YuS, Korenev SV, Popuchiev VV, Vaysbeyn IZ, Sukhova TE. *Principles of photodynamic therapy*. Kaliningrad; 2010. 136 p. Russian).
30. Сухова ТЕ, Молочков ВА, Романко ЮС, Матвеева ОВ, Решетников АВ. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе. Альманах клинической медицины. 2008;18:14–21. (Sukhova TE, Molochkov VA, Romanko YuS, Matveeva OV, Reshetnikov AV. [The present day therapy of cutaneous basal cell carcinoma]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2008;18:13–24. Russian).
31. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Издательство Н. Бочкаревой; 2009. 204 с. (Tsyb AF, Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV. *Clinical aspects of photodynamic therapy*. Kaluga: Izdatel'stvo N. Bochkarevoy; 2009. 204 p. Russian).
32. Волгин ВН, Странадко ЕФ, Тришкина ОВ, Кабанова МА, Кагоянц РВ. Сравнительная характеристика различных видов лечения базально-клеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;(5):4–10. (Volgin VN, Stranadko EF, Trishkina OV, Kabanova MA, Kagoyants RV. [Comparative characteristics of therapies for cutaneous basal-cell carcinoma]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2013;(5):4–10. Russian).
33. Молочков ВА, Молочков АВ, Сухова ТЕ, Хлебникова АН, Кунцевич ЖС, Романко ЮС, Дибирова СД, Бочкарева ЕВ. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;(4):21–4. (Molochkov VA, Molochkov AV, Sukhova TE, Khlebnikova AN, Kuntsevich ZhS, Roman-



ко YuS, Dibirova SD, Bochkareva EV. [Local photodynamic therapy for keratoacanthoma]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2012;(4):21–4. Russian).

34. Сухова ТЕ, Молочков ВА, Романко ЮС, Чанглыан КА, Третьякова ЕИ. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина». *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010;(5):4–8. (Sukhova TE, Molochkov VA, Romanko YuS, Changlyan KA, Tret'yakova EI. [Photodynamic therapy for actinic keratosis using

applications of Photodithazine]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2010;(5):4–8. Russian).

35. Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ, Сурова ЛВ, Эпатова ТВ. Фотодинамическая терапия ревматоидного артрита. Радиация и риск. 2014;23(1):66–77.

(Romanko YuS, Kaplan MA, Popuchiev VV, Surova LV, Epatova TV. [Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis]. *Radiatsiya i risk*. 2014;23(1):66–77. Russian).

36. Молочков ВА, Молочков АВ, Романко ЮС, Белый ЮА, Аكوпова КВ, Третьякова ЕИ, Су-

хова ТЕ, Попучиев ВВ. Лазероиндуцированная термотерапия базалиомы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;(2):6–10.

(Molochkov VA, Molochkov AV, Romanko YuS, Belyu YuA, Akopova KV, Tret'yakova EI, Sukhova TE, Popuchiev VV. [Laser-induced thermotherapy of basal cell carcinoma]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2012;(2):6–10. Russian).

37. Молочков ВА, Молочков АВ, Романко ЮС, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Аكوпова КВ. Применение лазероиндуцированной термотерапии (ЛИТТ) в лечении базалиомы. М.: БИНОМ; 2014. 28 с.

(Molochkov VA, Molochkov AV, Romanko YuS, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Akopova KV. *Laser-induced thermotherapy (LITT) for the treatment of basalioma*. Moscow: BINOM; 2014. 28 p. Russian).

38. Молочков ВА, Романко ЮС, Белый ЮА, Аكوпова КВ, Третьякова ЕИ, Сухова ТЕ, Попучиев ВВ. Лазероиндуцированная термотерапия при лечении базалиомы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;(4):43–7. (Molochkov VA, Romanko YuS, Belyu YuA, Akopova KV, Tret'yakova EI, Sukhova TE, Popuchiev VV. [Laser-induced thermotherapy for basal-cell carcinoma]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;(4):43–7. Russian).

39. Moskalik KG, Kozlov AP, Demin EV. High-energy neodymium laser radiation for the treatment of face cutaneous melanoma. *J BUON*. 2010;15(2):389–91.

40. Altshuler GB, Anderson RR, Manstein D, Zenie HH, Smirnov MZ. Extended theory of selective photothermolysis. *Lasers Surg Med*. 2001;29(5):416–32.

41. Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med*. 2006;38(2):142–9.

42. Свиринов ВН, Миков АА. Новые лазерные технологии при терапии онкологических заболеваний: методы и аппаратура. *Фундаментальные исследования*. 2007;(11):34.

(Svirin VN, Mikov AA. [New laser techniques in the treatment of oncological diseases: methods and facilities]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007;(11):34. Russian).

43. Zhang Y, Sun FL, Zang T. Medication combined with local hyperthermia: a desirable therapy for chronic prostatitis pain symptoms. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008;14(5):451–3.

44. Takahashi H, Nakajima S, Ogasawara K, Asano R, Nakae Y, Sakata I, Iizuka H. Photodynamic therapy using a novel irradiation source, LED lamp, is similarly effective to photodynamic therapy using diode laser or metal-halide lamp on DMBA- and TPA-induced mouse skin papillomas. *J Dermatol*. 2014;41(8):729–31.

Laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy in dermatology: opportunities and future horizons

Molochkov A.V. • Romanko Yu.S. • Kazantseva K.V. • Sukhova T.E. • Popuchiev V.V. • Tret'yakova E.I. • Matveeva O.V. • Kuntsevich Zh.S. • Molochkova Yu.V. • Prokof'ev A.A. • Dibirova S.D.

The article reviews current data on the mechanisms of effects of laser radiation on the body, technical aspects of using different intensities of laser radiation and the effects of the laser on biological tissue. The results of studies of laser radiation as a part of comprehensive treatment of skin diseases including skin tumors are presented. Data on the efficacy and safety of laser therapy are

discussed. Benefits of laser therapy in dermatology include shortening of treatment duration and only limited contraindications. Considering effectiveness, usability and safety of the method, it is regarded as a promising direction in dermatology.

Keywords: laser therapy, skin diseases, laser-induced thermotherapy, photodynamic therapy, skin tumors.

Molochkov Anton Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications¹

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 46 54. E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

Romanko Yuriy Sergeevich – MD, PhD, Head of the Administration and Planning Division²

Kazantseva Kristina Vadimovna – Fellow, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education³

Sukhova Tat'yana Evgen'evna – MD, PhD, Senior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Popuchiev Viktor Vasil'evich – MD, PhD, Leading Research Associate, Functional Diagnosis and Therapy Department²

Tret'yakova Elena Igorevna – MD, PhD, Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Matveeva Olesya Vladimirovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education³

Kuntsevich Zhanna Sergeevna – MD, PhD, Associate Professor, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Molochkova Yuliya Vladimirovna – Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Prokof'ev Aleksandr Aleksandrovich – Junior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Dibirova Salimat Dibirmukhamedovna – Fellow, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education³

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

² Medical Radiological Research Center; 4 Koroleva ul., Obninsk, 249036, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски

Молочков В.А. • Кунцевич Ж.С. • Бобров М.А. • Дибирова С.А.

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Кунцевич Жанна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (925) 517 07 99.

E-mail: j_s_k@mail.ru

Бобров Максим Александрович – науч. сотр. патологоанатомического отделения¹

Дибирова Салимат

Дибирмухамедовна – аспирант кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования²

В статье представлен случай лечения чрезвычайно редкой патологии – множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски у пациентки 82 лет. Заболевание характеризуется внезапным возникновением сотни или тысячи опухолевых элементов диаметром 2–5 см, в течение короткого времени распространяющихся по всему кожному покрову. Часто заболевание ассоциируется с раком внутренних органов. Используемые авторами подходы к диагностике и лечению не только позволили поставить диагноз множественной эруптивной

кератоакантомы типа Гржебовски пациентке, в течение 4 лет страдающей этим заболеванием, но и продемонстрировали высокую эффективность примененной терапии. Показана эффективность ароматических ретиноидов в лечении множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски.

Ключевые слова: кератоакантома, множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски, ароматические ретиноиды, ацитретин.

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

² ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Среди различных форм кератоакантомы чрезвычайно редко (описан всего 31 случай) встречается эруптивная кератоакантома типа Гржебовски [1]. Она возникает на 6–7-м десятилетии жизни и проявляется сотнями или тысячами мелких (до 2–3 мм в диаметре) диссеминированных зудящих фолликулярных узелков с центральным западением, заполненным роговыми массами, в которых иногда можно обнаружить узелки диаметром до 2–5 см [2]. Обычно поражаются лицо (приобретает маскообразный вид), туловище, конечности, ладони, подошвы, веки (с формированием эктропиона) [3], половые органы (головка полового члена, вульва), слизистая оболочка полости рта

и гортани [4]. Возможны спленомегалия и положительный симптом Кебнера. Отмечается связь заболевания с раком гортани и женских половых органов [5–8]. Течение длительное, рецидивирующее. Отдельные кератоакантомы разрешаются спонтанно в течение полугода [9], на их месте остаются атрофические рубцы.

Диагностика заболевания основана на эксцизионной биопсии, при этом гистологически выделяют 3 стадии развития кератоакантомы.

Первая стадия характеризуется углублением эпидермиса, которое заполнено роговыми массами, по бокам окруженными дубликатурой эпидермиса. От основания кератотической пробки в подлежащую дерму отходят эпидермальные тяжи,



Рис. 1. На коже груди множественные местами слившиеся между собой куполообразные узелки диаметром 2–4 мм с центральной псевдоязвой. Некоторые из них покрыты серыми роговыми массами



Рис. 2. На спине плотноэластический куполообразный узелок диаметром 0,6 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и широкой периферической валикообразной зоной (стадия роста)



Рис. 3. В области ягодиц плотноэластические моллюсковидные узелки диаметром 0,5–0,7 см с центральным западением (стадия роста) и куполообразные узелки с псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной (стадия стабилизации)



Рис. 4. В проекции правого локтевого сустава куполообразные узелки диаметром 1–4 мм с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами на разных стадиях развития. На месте спонтанно разрешившихся элементов – пигментные пятна



Рис. 5. На дистальных фалангах левой кисти куполообразные узелки диаметром 0,3 и 0,5 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной (стадия стабилизации)



Рис. 6. На верхней губе плотноэластический куполообразный узелок диаметром 0,7 см с центральной псевдоязвой, покрытой серо-коричневыми роговыми массами, и широкой периферической валикообразной зоной (стадия роста)

содержащие клетки с гиперхромными ядрами, при этом базальная мембрана сохраняется.

Вторая стадия отличается наличием в основании кратера резко выраженной эпителиальной гиперплазии с проникновением в дерму плоскоэпителиальных тяжей. Клетки рогового слоя достигают крупных размеров, окрашены бледно. Иногда в них просматриваются митозы и явления дискератоза. Признаки атипичности клеток и полиморфизма отмечаются в эпидермальных выростах. В дерме – отек и воспалительная реакция полиморфного типа с лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами с примесью плазматических клеток. В некоторых случаях клетки инфильтрата попадают в эпидермальные выросты. Подобную

картину некоторые исследователи рассматривают как предраковое состояние.

Третья стадия характеризуется нарушением целостности базальной мембраны с развитием эпидермальных выростов вглубь дермы, а также отшнуровкой комплексов плоскоэпителиальных клеток. Отмечается нарастание полиморфизма и гиперхроматоза ядер. Патологическое ороговение с образованием «роговых жемчужин» сменяет дискератоз. В основании очага выявляется густой воспалительный инфильтрат.

Регрессия, как правило, происходит на 1-й и 2-й стадиях развития заболевания. При этом уменьшается роговая пробка, нормализуется структура базального слоя, прекращается



Рис. 7. На лбу куполообразный узелок диаметром 0,5 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и розоватой валикообразной периферической зоной (стадия роста)



Рис. 8. На волосистой части головы куполообразные узелки: нижний – в стадии роста, диаметром 0,6 см, с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и широкой валикообразной периферической зоной; верхний – в стадии регресса, диаметром 0,7 см, с псевдоязвой, покрытой более массивными серо-коричневыми роговыми массами, и узкой валикообразной периферической зоной; по бокам от узелков – множественные округлые пигментные пятна на месте спонтанно разрешившихся элементов



Рис. 9. На ушной раковине плотноэластические куполообразные узелки диаметром 0,4–0,7 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной (стадия стабилизации)



Рис. 10. На больших половых губах – плотноэластические куполообразные узелки диаметром 0,4 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной (стадия регресса)



Рис. 11. На шее куполообразный узел диаметром 1 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и розоватой валикообразной периферической зоной



Рис. 12. Эктропион правого глаза с утратой волос на веках и разрежением бровей

пролиферация эпидермиса. В инфильтрате образуется большое количество фибробластов с последующей фиброплазией и формированием рубца.

При множественной кератоакантоме гистологические изменения соответствуют солитарной, но пролиферация и атипия выражены меньше и четко прослеживается связь с эпителием устьев волосяных фолликулов.

Дифференциальный диагноз проводится с метастазами в кожу рака внутренних органов,

при котором образуются множественные плотные и вначале безболезненные узелки цвета нормальной кожи или красно-синюшные. Они быстро увеличиваются в размере, а в центре подвергаются изъязвлению.

Отличие этой опухоли от плоскоклеточного рака кожи основано на гистологической оценке препарата, полученного в результате эксцизионной биопсии. Срез гистологического препарата через центр опухоли с захватом краев с обеих сторон позволяет наблюдать характерную для



Рис. 13. Узелки диаметром 0,5–0,7 см с центральной псевдоязвой и периферической валикообразной зоной (стадия регресса). Эктропион левого глаза с утратой волос на веках и разрезанием бровей



Рис. 14. На слизистой оболочке щеки – узелок диаметром 0,8 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и валикообразной периферической зоной

кератоакантомы архитеконику: центральный кратер неправильной формы, заполненный роговыми массами; окружающий эпидермис напозает на края подобно губам. При этом выявляются атипичные кератиноциты и дискератоз. Когда кератоакантому не удастся отличить от плоскоклеточного рака кожи, опухоль рассматривают как плоскоклеточный рак кожи и лечат соответственно.

Этиопатогенез кератоакантомы неясен. Предполагается влияние таких этиологических факторов, как ультрафиолетовое излучение и химические канцерогены (смолы, нефтепродукты). P.W. Jaber и соавт. выделили вирус папилломы человека в 5 из 7 биоптатов эруптивных очагов этой разновидности кератоакантомы, связав ее патогенез с генетически обусловленным иммунным дефектом, усиленным воздействием вируса и влиянием внешних факторов – ультрафиолетового излучения и химических канцерогенов [10]. На важную роль иммунных механизмов в развитии эруптивной кератоакантомы указывают наличие при ней дефицита интерлейкина (ИЛ)-2 и эффективность иммуномодулирующих препаратов, действие которых направлено на коррекцию этого дефицита [11].

Поскольку множественные кератоакантомы могут быть проявлением синдрома Мюр – Торре, при эруптивной кератоакантоме необходимо исключение рака внутренних органов [12].

Лечение эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски проводится цитостатиками (метотрексат, циклофосфамид) [13] и ретиноидами (изотретиноин, этретинат, ацитретин) [14]. Однако их применение не предотвращает рецидивов и развития рубцовых поражений [12].

Лечение более результативно при наличии не мелких, а крупных фолликулярных очагов [15]. Предполагается, что эффективность применения ретиноидов при этом типе кератоакантомы связана с их способностью понижать кератинизацию и модулировать терминальную дифференцировку эпидермальных клеток, уменьшать уровень ИЛ-2 и митоген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов [12].

Приводим случай недавно диагностированной нами эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски.

Больная Ш. 82 лет поступила в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) с жалобами на множественные зудящие высыпания на лице, волосистой части головы, шее, туловище, конечностях, промежности, половых органах, боль в полости рта, выпадение ресниц и бровей, уменьшение массы тела на 14 кг в течение полутора лет, повышенную потливость, общую слабость.

Больна с 2010 г., когда впервые заметила появление мелких зудящих узелков в области бровей и верхних век. Просуществовав 2–4 месяца, узелки купировались самостоятельно, но на других местах появлялись вновь. За год патологический процесс распространился на лицо, волосистую часть головы, шею, верхнюю треть груди и спины. У дерматолога по месту жительства лечилась без эффекта антигистаминными и десенсибилизирующими препаратами, кортикостероидными мазями. В Городской клинической больнице № 14 им. В.Г. Короленко с 16.12.13 по 26.12.13 с диагнозом «болезнь Девержи» без эффекта лечилась меглюмина натрия сукцинатом, тиосульфатом натрия, клемастином, пентоксифиллином, мазью мометазона.

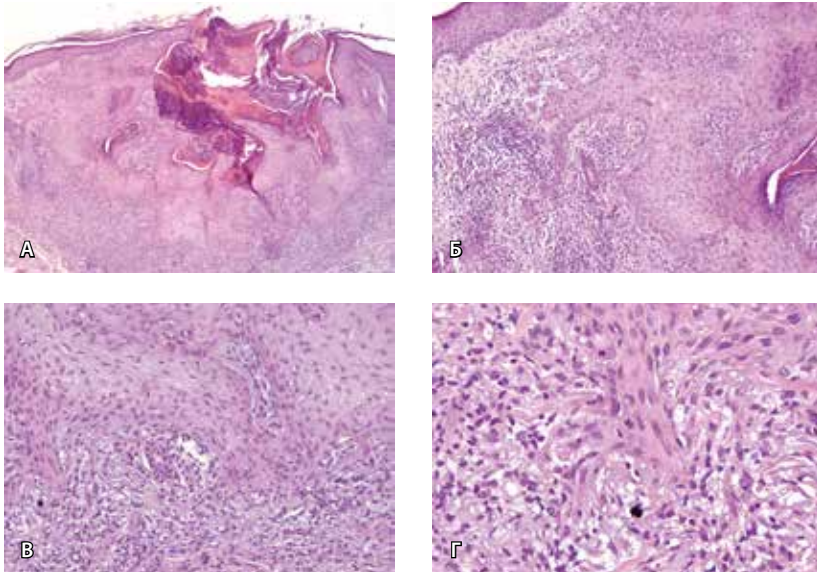


Рис. 15. Папилломатозные и погружные разрастания эпидермиса с образованием кратерообразного углубления, заполненного роговыми массами. В дерме по нижнему краю опухоли – выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, явления актинического эластоза. Окраска гематоксилином и эозином: **А** – $\times 40$, **Б** – $\times 100$, **В** – $\times 200$, **Г** – $\times 400$ (апоптоз клеток опухоли)

Патологический процесс прогрессировал и за последние 3 месяца распространился на промежность, верхние и нижние конечности и полость рта. В связи с этим больная была госпитализирована в МОНИКИ, где проходила лечение с 10.09.2014 по 26.09.2014.

При осмотре: кожный процесс генерализованный. На лице, верхней части груди, волосистой части головы, верхней трети спины, конечностях, больших половых губах, в перианальной области – множественные элементы, находящиеся на разных стадиях развития: куполообразные узелки диаметром 1–7 мм с центральной псевдоязвой и валикообразной периферической зоной; такие же узелки, покрытые серыми роговыми массами, легко снимаемыми пинцетом без признаков кровотечения; пигментные пятна и очаги рубцовой атрофии и депигментации (рис. 1–10). На передней поверхности шеи – куполообразный узел диаметром 2 см с центральной псевдоязвой, заполненной роговыми массами серо-коричневого цвета, и валикообразной периферической зоной шириной 2–3 мм, над которой кожа растянута и имеются телеангиэктазии (рис. 11). Волосы на бровях резко разрежены, эктропион (рис. 12, 13). На слизистой оболочке левой щеки псевдоязва диаметром 2 мм с серым дном и валикообразными краями (рис. 14).

Данные обследования: общий анализ крови и мочи – без патологических изменений, анализы на реакцию Вассермана, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С – отрицательные. Биохимический анализ крови – без патологических изменений. Кровь

на раково-эмбриональный антиген – 1,3 нг/мл; углеводный антиген 19-9 (CA19-9) – 4,8 МЕ/мл; углеводный антиген 15-3 (CA15-3) – 40,4 МЕ/мл; углеводный антиген 125 (CA125) – 84,5 МЕ/мл; хорионический гонадотропин человека – 6,8 МЕ/мл.

Иммунограмма: CD3⁺ 64,8 (60–70); CD4⁺ CD3⁺ 23,6 (36–46); CD8⁺ 53,5 (25–35); CD8⁺ CD3⁺ 40,8 (20–30); CD20⁺ 6,5 (5–15); HLA-DR⁺ 38,2 (7–15); CD38⁺ 80,4 (24–40); CD25⁺ 8,7 (0–5); CD16⁺ 29,2 (10–20); CD11b⁺ 72,7 (10–35); CD50⁺ 99,3 (85–100); CD45RA⁺ 57,0 (45–65); CD5⁺ 68,5 (60–80); CD7⁺ 83,5 (60–80); CD71⁺ 4,6 (0–5); CD95⁺ 39,8 (23–60); CD4⁺/CD8⁺ 0,4 (1,2–2,4); IgG 600,0 МЕ/мл (140–150); IgA 280,0 МЕ/мл (110–120); IgM 380,0 МЕ/мл (150–160).

При иммунофенотипировании выявлены антигены HLA-A2, B35, B44(12); DRB1: 11(5), 16(2).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек: очаговых образований не выявлено. УЗИ органов малого таза: полип цервикального канала.

Гистологическое исследование биоптата очага поражения: образование представлено папилломатозными погружными разрастаниями эпидермиса с образованием кратерообразного углубления, заполненного роговыми массами. В дерме по нижнему краю опухоли выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, явления актинического эластоза. Гистологическая картина соответствует кератоакантоме (рис. 15).

Консультация терапевта: стенокардия II функционального класса. Диффузный кардиосклероз. Атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь II стадии, высокий риск. Хронический гастрит.

На рентгенограммах молочных желез – картина фиброзно-жировой инволюции.

Консультация офтальмолога: возрастная макулярная дегенерация, артификация, эктропион нижних век обоих глаз.

Назначено лечение: ацитретин (Неотигазон) внутрь по 20 мг/сут; местно – гель интерферон альфа-2b (Виферон), эналаприл внутрь по 5 мг 2 раза в день; биспролол внутрь по 2,5 мг 2 раза в день; мельдоний (Кардионат) внутривенно по 5 мг (всего 10 вливаний); калия и магния аспарагинат (Аспаркам) внутрь по 1 таблетке 3 раза в день; Сорбифер Дурулес внутрь по 1 таблетке 2 раза в день. В результате лечения быстро наступило уплощение высыпаний, уменьшился зуд.

Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски – чрезвычайно редкая атипичная форма кератоакантомы – у представленной больной ассоциировалась с антигеном гистосовместимости HLA-A2. Такая же связь была отмечена нами при других атипичных кератоакантомах [16, 17]. Эту опухоль необходимо дифференцировать с рядом



дерматозов, включая болезнь Девержи. Динамика папулезных элементов и узлов, а также характерная архитектоника в виде «чаши», заполненной рогом с нависающими над ней «губами», отличает ее от других сходных по клинической картине

заболеваний. Важно отметить высокую эффективность при лечении кератоакантомы ароматического ретиноида ацитретина, который был назначен в дозе 20 мг/сут и вполне удовлетворительно переносился больной. ☞

Литература (References)

1. Nofal A, Assaf M, Nofal E, Alradi M. Generalized eruptive keratoacanthoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):397–404.
2. Winkelmann RK, Brown J. Generalized eruptive keratoacanthoma. Report of cases. *Arch Dermatol*. 1968;97(6):615–23.
3. Rath S, Cowan BJ, Dolman PJ. Cicatricial ectropion in grzybowski type of multiple eruptive keratoacanthomas. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2014;30(2):e42–3.
4. Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(5 Pt 1):1023–4.
5. Schwartz RA. The keratoacanthoma: a review. *J Surg Oncol*. 1979;12:315–17.
6. Sterry W, Steigleder GK, Pullmann H, Bauermeister K. Eruptive keratoacanthoma. *Hautarzt*. 1981;32(3):119–25.
7. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg*. 1967;54(3):191–5.
8. Chapman RS, Finn OA. Carcinoma of the larynx in two patients with keratoacanthoma. *Br J Dermatol*. 1974;90(6):685–8.
9. Kavanagh GM, Marshman G, Hanna MM. A case of Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthomas. *Australas J Dermatol*. 1995;36(2):83–5.
10. Jaber PW, Cooper PH, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2 Pt 2):299–304.
11. Blitstein-Willinger E, Haas N, Nürnberger F, Stüttgen G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate. *Br J Dermatol*. 1986;114(1):109–16.
12. Consigli JE, González ME, Morsino R, Guidi A, Chappuis JM, Papa M, Maldonado S. Generalized eruptive keratoacanthoma (Grzybowski variant). *Br J Dermatol*. 2000;142(4):800–3.
13. Grine RC, Hendrix JD, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: response to cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(5 Pt 1):786–7.
14. Anzalone CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):131–6.
15. Oakley A, Ng S. Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthoma: remission with cyclophosphamide. *Australas J Dermatol*. 2005;46(2):118–23.
16. Молочков ВА, Казанцева ИА, Кунцевич ЖС, Бочкарева ЕВ. Кератоакантома. Дифференциальная диагностика с плоскоклеточным раком кожи. М.: БИНОМ; 2006. 224 с. (Molochkov VA, Kazantseva IA, Kuntsevich ZhS, Bochkareva EV. Keratoacanthoma. Differential diagnosis with squamous cell carcinoma of the skin. Moscow: BINOM; 2006. 224 p. Russian).
17. Молочков ВА, Молочков АВ, Хлебникова АН, Кунцевич ЖС. Эпителиальные опухоли кожи. М.: БИНОМ; 2012. 224 с. (Molochkov VA, Molochkov AV, Khlebnikova AN, Kuntsevich ZhS. Epithelial skin tumors. Moscow: BINOM; 2012. 224 p. Russian).

Eruptive keratoacanthoma of Grzybowski

Molochkov V.A. • Kuntsevich Zh.S. • Bobrov M.A. • Dibirova S.A.

Molochkov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of the Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Kuntsevich Zhanna Sergeevna – MD, PhD, Associate Professor, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 517 07 99. E-mail: j_s_k@mail.ru

Bobrov Maksim Aleksandrovich – Research Associate, Department of Pathological Anatomy¹

Dibirova Salimat Dibirmukhamedovna – Fellow, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education²

The article presents a case of a very rare disorder – generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski in a woman aged 82 years old. The disease is characterized by sudden emergence of hundreds or thousands of neoplasms (2–5 cm in diameters) rapidly spreading throughout the body skin. It is frequently associated with internistic cancer. In this case, generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski was diagnosed 4 years after

the disease onset. The authors emphasize the role of proper diagnosis and treatment of this pathology. Aromatic retinoids were highly effective in the therapy of generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski.

Key words: keratoacanthoma, generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski, aromatic retinoids, acitretin.

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Множественные злокачественные опухоли у ребенка 8 лет с пигментной ксеродермой (описание случая)

Альбанова В.И.

Альбанова Вера Игоревна – д-р мед. наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования¹
✉ 121108, г. Москва, ул. Кастанаевская, 60–61, Российская Федерация.
Тел.: +7 (925) 528 85 90.
E-mail: albanova@rambler.ru

Описан случай пигментной ксеродермы у мальчика 8 лет. С 4 лет – плоскоклеточный ороговевающий рак кожи, агрессивное течение. Хирургическое лечение, близкофокусная рентгенотерапия, фармакотерапия изотретиноином и циклоспорином оказались неэффективными.

К 8 годам развились множественные опухоли на лице и ушной раковине с разрушением подлежащих костной и хрящевой тканей и метастазами в регионарные лимфоузлы.

Ключевые слова: пигментная ксеродерма, плоскоклеточный рак кожи, лечение, профилактика.

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8–2, Российская Федерация

Пигментная ксеродерма – редкое, тяжелое и опасное для жизни генетическое заболевание. К настоящему времени известно 8 форм пигментной ксеродермы, 7 из которых наследуются аутосомно-рецессивно, 1 – аутосомно-доминантно [1]. Пигментная ксеродерма характеризуется высокой чувствительностью к солнечному свету, пигментными высыпаниями типа лентиго на открытых участках кожи, пойкилодермией и высоким риском возникновения злокачественных опухолей кожи. У части пациентов наблюдается неврологическая симптоматика. Заболеваемость не зависит от

пола, расовой принадлежности, географического места обитания.

Как правило, первым признаком заболевания, заметным уже в возрасте нескольких недель, выступает высокая чувствительность к солнечному свету, в связи с чем солнечная эритема не проходит очень долго. Ближе к двухлетнему возрасту появляются гиперпигментированные пятна типа лентиго или веснушек на облучаемых солнцем участках кожи, иногда среди них встречаются гипопигментированные пятна. Часто обнаруживается светобоязнь. Кожа постепенно становится сухой, грубой и атрофичной. Появление на



коже множественных гиперкератотических и бородавчатых образований рассматривается как предраковое состояние. Уже в раннем возрасте на пораженных участках кожи возникают злокачественные образования – базальноклеточный и плоскоклеточный рак, меланома. Высока вероятность развития опухолей внутренних органов, особенно центральной нервной системы. Ранняя постановка диагноза и строгое соблюдение правил защиты от солнечного света предотвращают возникновение опухолей и продлевают жизнь больных.

Приводим случай раннего развития множественных опухолей у 8-летнего ребенка, страдающего пигментной ксеродермой.

Мальчик Т., 8 лет, проживает в Средней Азии. Ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей, вторых самостоятельных родов. При рождении масса – 2900 г, рост – 50 см. В роддоме сделаны прививки БЦЖ (BCG – Bacillus Calmette-Guerin), против гепатита, в дальнейшем вакцинация проводилась по графику, осложнений вакцинации не было. Ранний неонатальный анамнез – без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен.

С шестимесячного возраста замечена светобоязнь, с полутора лет на открытых участках кожи появились пигментные пятна типа веснушек. В возрасте 4 лет впервые выявлена опухоль на веке правого глаза, выполнено ее хирургическое удаление. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак.

Через короткое время после хирургического лечения на лице появились множественные папилломатозные разрастания. Ребенок находился на стационарном лечении с диагнозом «пигментная ксеродерма», получал лечение поливитаминами (Аевит), проспириновой мазью – без эффекта. В 2011–2013 гг. хирургически удалялись отдельные опухоли, гистологически каждый раз диагностировали плоскоклеточный ороговевающий рак. В 2013 г. проводилось лечение изотретиноином (Роаккутан) 25 мг/сут, циклофосфамидом (Циклофосфан) 150 мг внутримышечно, гепатопротекторами, наружно применялись примочки с этикридином (Риванол), антисептик (Фукоцин), крем на основе бетаметазона дипропионата и гентамицина сульфата (Акридерм ГЕНТА) без положительной динамики. 26.06.2013 проведена биопсия кожи из области опухоли на левой половине лица, гистологическое заключение – плоскоклеточный ороговевающий рак кожи.

С 22.12.2013 по 03.01.2014 ребенок был обследован в Национальном центре онкологии Киргизии. Проводилась рентгенотерапия на близкофокусном аппарате в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр, констатирован лизис опухолевых образований. С 12.02.2013

по 03.03.2014 – повторный курс в СОД 35 Гр. В августе 2014 г. обследован в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Проводилось наружное лечение: промывание ран и язв раствором мирамистина, асептические повязки с мазями на основе хлорамфеникола и метилурацила (Левомеколь), повидон-йода (Бетадин), атравматические раневые покрытия Бранолинд, Атрауман с серебром.

Перенесенные заболевания. В возрасте 6 лет ребенок был сбит машиной, получил черепно-мозговую травму, после чего развились посттравматическая энцефалопатия и посттравматический рубцовый выворот нижних век с обеих сторон. Проведено лечение цитомегаловирусной инфекции меглюмина акридоната (Циклоферон) в дозе 1,3 мг подкожно.

Результаты обследования. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции от 31.07.14: очагово-инфильтративной патологии не обнаружено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов от 31.07.14: справа и слева определяются множественные лимфоузлы: справа – подчелюстные с максимальным размером 17×9, переднешейные – 8,5×4, заднешейные – 11×4; слева – подчелюстные 12×9, переднешейные (единичные) – 6×2, заднешейные – 10,5×3,5 мм. Подкожно визуализируются множественные венозные коллатерали.

При проведении компьютерной томографии головы и рентгеновской компьютерной томографии головного мозга без внутривенного контрастного усиления от 04.08.14 обнаружены объемные мягкотканые образования лица с множественной деструкцией прилежащих костных структур, уменьшение размеров барабанных полостей с обеих сторон. Выявлен дополнительный мягкотканый компонент в просвете правого слухового прохода, в единичных ячейках правого сосцевидного отростка – патологическое содержимое. Лимфаденопатия шеи.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы от 06.08.14 в мягких тканях головы справа обнаружено образование с признаками распространения в область правой крылонебной ямки, латеральные отделы правой глазницы, через латеральную стенку в полость правой гайморовой пазухи. Очаговые изменения головного мозга убедительно не определяются.

При выполнении МРТ шеи от 07.08.14 в мягких тканях ее латеральных отделов и околоушных областей обнаружены множественные мягкотканые образования округлой и неправильно округлой формы, довольно интенсивно накапливающие контрастное вещество. Вероятнее всего, это были лимфатические узлы, справа – размером до 2×1,5×1,1 см, слева – диаметром до 1–1,2 см. На шейном уровне очаговых патологических



Рис. 1. Множественные пигментные пятна типа лентиго на тыле кистей



Рис. 2. Чередование темных и светлых пятен, участки гиперкератоза и атрофии кожи на шее и верхней части спины

изменений тел позвонков, дополнительных образований в позвоночном канале, очаговых изменений спинного мозга не выявлено.

Консультация хирурга от 04.08.14: костно-мышечная, дыхательная, пищеварительная, мочевыделительная системы, а также система кровообращения – без особенностей.

Консультация оториноларинголога от 14.08.2014: форма носа рубцово изменена, на коже носа – язва с участком некроза, рот практически не открывается из-за болевого синдрома. Слизистая оболочка полости рта, язык, твердое небо не изменены, справа – деформация ушной раковины с зоной некроза. Определяется выраженная болезненность при пальпации, кожа гиперемирована, наружный слуховой проход сужен, серные массы плотно прилегают к барабанной перепонке. Заключение: перихондрит (постлучевой) правой ушной раковины. Деформация наружного носа – из-за постлучевого хондроперихондрита. Плоскоклеточный ороговевающий рак кожи лица, состояние после лучевой терапии в СОД 65 Гр.

Гистологическое описание от 04.08.2014: в доставленном материале имеется фрагмент ткани, покрытый многослойным плоским эпителием с выраженной дисплазией. Вглубь подлежащей ткани от эпителия тянутся тяжи крупных клеток, в которых отмечаются яркая ядерная атипия и высокая митотическая активность (преимущественно за счет патологических фигур митозов). Описанные клетки лежат в толще ткани мелкими скоплениями или тонкими цепочками. Микроокружение формируют элементы воспалительного ряда и небольшое количество гистиоцитов. Визуализируются многочисленные так называемые роговые жемчужины.

Проведено иммуногистохимическое исследование с СК34 β E12, СК5/6, p53, HPV (6, 11, 18), Ki67. Патологические элементы экспрессируют СК34 β E12, СК5/6, p53. Проллиферативная активность по Ki67 – 100%. Реакции с остальными антителами негативные. Заключение: плоскоклеточная ороговевающая карцинома.

Консультация офтальмолога от 14.08.2014: острота зрения правого глаза – 0,08, левого – оценить не удалось (синехия). В наружном отделе подглазничной области правого глаза – объемное образование. Глазная щель резко сужена за счет деформации век. В левом глазу – рубцовая деформация век, корнеоконъюнктивально – кожная синехия, полностью закрывающая зрачок. Заключение: образование орбиты правого глаза, деформация век, корнеоконъюнктивальная синехия левого глаза.

Жалобы на постоянную головную боль, боль в правом ухе, снижение слуха на правое ухо, слабость, усталость, наличие гнойного отделяемого в области язва лица.

Локальный статус. Кожа смуглая, волосы темные, фототип III–IV. Множественные темно- и светло-коричневые пятна разного размера (до 3–5 мм) расположены на волосистой части головы, шее, верхней части туловища, руках (плечи, предплечья, тыл кистей) (рис. 1), ногах (голена, тыл стоп). В области шеи темные пятна чередуются со светлыми, имеются участки гиперкератоза и атрофии кожи (рис. 2). На голове кожа атрофична, очаговое отсутствие роста волос.

Лицо отечно, особенно вокруг глаз, имеются участки гиперкератоза, в правой височной области и на щеке – глубокая язва размером 3×2×2 см, на дне – вялые грануляции и участки некроза, небольшое



Рис. 3. Злокачественные опухоли на лице и ушной раковине



Рис. 4. Опухоли на щеке, носу, нижней губе

количество гнойного отделяемого, по краям – разрастания опухолевой ткани в виде легко кровоточащего плотного валика. Правая ушная раковина деформирована, ее внутренняя поверхность изъязвлена и покрыта корочкой. На лбу справа имеется очаг экзофитного роста размером $2 \times 1 \times 1$ см с неровной бугристой поверхностью, частично покрытый корочкой (рис. 3). Сходное образование размером $2 \times 1 \times 1$ см есть и в левой височной области. На правом нижнем веке с переходом на щеку – бугристое дольчатое образование плотнoэластической консистенции с частично эрозивной и покрытой коркой поверхностью размером $3 \times 1 \times 1$ см (рис. 4). На нижней губе папилломатозное плотное опухолевидное образование, покрытое желтоватой корочкой размером 0,8 см (см. рис. 4).

Пигментная ксеродерма – генетическое заболевание, связанное с отсутствием или малой активностью ферментов, обеспечивающих репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) при ее повреждении ультрафиолетовым излучением. Со временем поврежденных участков ДНК становится все больше, и это приводит к развитию опухолей. Методов лечения заболевания не разработано, поэтому основное внимание отводится мерам, позволяющим снизить риск повреждения ДНК ультрафиолетовыми лучами.

Первоочередные задачи – строгая и полная изоляция больного от ультрафиолетового облучения. Защитные меры включают покрытие пленкой, не пропускающей солнечных лучей, всех окон в квартире или доме, где проживает пациент, а также в автомобиле. Исключение составляют галогеновые и энергосберегающие лампы и лампы дневного света. При выходе на улицу

всю кожу следует закрывать одеждой, а открытые участки смазывать солнцезащитными средствами с высоким SPF (от англ. sun protection factor – солнцезащитный фактор), надевать темные очки.

Описанный пациент проживает в стране, богатой солнечными днями. Несмотря на то что диагноз «пигментная ксеродерма» был поставлен на основании типичных признаков на втором году жизни, строгих мер защиты от инсоляции принято не было. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи (базально- и плоскоклеточный рак) возникают у больных пигментной ксеродермой до 20 лет в 10 000 раз, а меланомы – в 2000 раз чаще, чем у здоровых людей той же возрастной группы [2, 3], средний возраст их возникновения – 8 лет [4]. В литературе описаны случаи развития всех 3 видов опухоли [5, 6]. Опухоли при пигментной ксеродерме отличаются быстрым ростом и ранним метастазированием, поэтому очень важно их своевременное распознавание и удаление. Помимо хирургического лечения применяется обкалывание интерфероном-α. Назначение изотретиноина в некоторых случаях предотвращает развитие рака кожи [7].

В описанном нами клиническом случае первая опухоль появилась очень рано (в 4 года), что закономерно, учитывая слабость превентивных мер. Даже после хирургического удаления первой опухоли и гистологического подтверждения ее злокачественного характера никаких серьезных мер по исключению инсоляции предпринято не было. Возникли множественные опухолевые очаги. Лучевое лечение, химиотерапия и системные ретиноиды не давали эффекта. Ко времени



осмотра опухолевые очаги проросли мягкие ткани и разрушили часть лицевого скелета. Опухоли метастазировали в регионарные лимфоузлы. Онкологами констатирована возможность только паллиативной терапии.

В заключение отметим: в настоящее время эффективного лечения пигментной ксеродермы не существует. Однако если диагноз поставлен вовремя (в первые месяцы жизни), проведение превентивных мер может предотвратить развитие опухолей. Помимо защиты от ультрафиолетового облучения необходимо регулярное (не менее 1 раза в квартал) наблюдение дерматологом с целью контроля за соблюдением мер защиты от ультрафиолетового облучения, а также своевременного выявления и удаления опухолей и предраковых образований на коже. Пациенты должны избегать табачного дыма и воздействия

других канцерогенных факторов. Рекомендован регулярный осмотр офтальмологом и неврологом для раннего выявления поражения глаз и неврологических нарушений. Замкнутый образ жизни, отсутствие общения со сверстниками, невозможность посещения детских учреждений и школы, свободного выбора профессиональной деятельности имеют серьезные психосоциальные последствия, поэтому желательна и даже необходима помощь психолога [8]. Смертность в результате развития злокачественных опухолей при пигментной ксеродерме остается высокой даже в случае их своевременного выявления.

Особенностями данного случая являются отсутствие каких-либо серьезных протективных мер, несмотря на своевременную постановку диагноза, множественность опухолей, раннее развитие и тяжелое течение опухолевого процесса. ©

Литература (References)

1. Mareddy S, Reddy J, Babu S, Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. *ScientificWorldJournal*. 2013;534752.
2. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 1987;123(2):241–50.
3. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*. 2011;48(3):168–76.
4. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol*. 1994;130(8):1018–21.
5. Grampurohit VU, Dinesh US, Rao R. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(2):205–7.
6. Mohanty P, Mohanty L, Devi BP. Multiple cutaneous malignancies in xeroderma pigmentosum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(2):96–7.
7. DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(5):564–7.
8. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:70.

Multiple malignant tumors in 8-years old boy with xeroderma pigmentosum: a case report

Al'banova V.I.

This case report describes xeroderma pigmentosum in an 8-year old boy. At the age of 4 he was diagnosed with aggressive keratinizing squamous cell carcinoma. Surgical treatment, close-focus radiotherapy, isotretinoin and cyclosporine were ineffective. At the age of 8 he had multiple tumors

on the face and concha of the ear, with destruction of adjacent bone and cartilage and regional nodal metastasing.

Key words: xeroderma pigmentosum, squamous cell carcinoma, treatment, prevention.

Al'banova Vera Igorevna – MD, PhD, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education¹
 ✉ 60–61 Kastanaevskaya ul., Moscow, 121108, Russian Federation.
 Tel.: +7 (925) 528 85 90.
 E-mail: albanova@rambler.ru

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Ассоциация доброкачественных эпителиальных неоплазий с вирусом папилломы человека рода *beta*

Молочков В.А. • Корнева Л.В. • Снарская Е.С. • Щербакова Е.О. • Полянская А.А. • Нодельман Е.К.

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Корнева Любовь Вячеславовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: lvkorneva@mail.ru

Снарская Елена Сергеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования²

Щербакова Евгения Оттовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения хронического гемодиализа и трансплантации почки¹

Полянская Альбина Александровна – врач-дерматовенеролог, косметолог³

Нодельман Екатерина Константиновна – канд. биол. наук, мл. науч. сотр. отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии⁴

Цель – изучить ассоциацию акрохордона с вирусом папилломы человека (ВПЧ) на основе количественного анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ, а также выявить разные генотипы ВПЧ рода *beta*.

Материал и методы. На базе отделений дерматовенерологии и дерматоонкологии и хронического диализа и трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского обследованы 52 пациента, из которых 22 были иммуносупрессивными и 30 – иммунокомпетентными. В группу контроля вошли 49 здоровых доноров.

Забор материала из акрохордона (микробиоптат) осуществляли борами в стерильных условиях, брали также образец видимо здоровой кожи из области плеча. После пробоподготовки с использованием набора для выделения ДНК из клинического материала ДНК-сорб-С производства ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» (ЦНИИЭ) методом полимеразной цепной реакции проводилось определение ВПЧ с гибридационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени. Амплификация и детекция выполнялись на приборе Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия). Для количественного определения ВПЧ рода *beta* использовались рекомбинантные плазмидные положительные контроли, а также контрольные плазмиды фрагмента β-глобинового гена

человека (ЦНИИЭ). Для выявления ДНК ВПЧ рода *beta* применялись 4 системы олигонуклеотидов (группспецифических праймеров и зондов).

Результаты. Анализ предварительных данных показал, что у реципиентов почечного трансплантата акрохордоны появляются как на открытых, так и на закрытых участках кожи. В акрохордонах и видимо здоровой коже реципиентов почечного трансплантата с высокой частотой (в 64 и 54% соответственно) по сравнению с кожей здоровых доноров (в 47%) выявляли ДНК ВПЧ рода *beta*. У 57% реципиентов почечного трансплантата в акрохордонах преобладала микст-инфекция.

Заключение. Исследование показало высокую выявляемость ДНК ВПЧ у реципиентов почечного трансплантата как в акрохордонах, так и в видимо здоровой коже. У иммунокомпетентных пациентов выявляемость ДНК ВПЧ в акрохордонах намного превышает таковую в видимо здоровой коже.

Ключевые слова: доброкачественные эпителиальные образования кожи, акрохордон, вирус папилломы человека рода *beta*, реципиенты почечного трансплантата, иммуносупрессивные пациенты, иммунокомпетентные пациенты, детекция ДНК ВПЧ рода *beta* в режиме реального времени.

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

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

³ Клиника эстетической медицины Premium Aesthetics; 109028, г. Москва, Казарменный переулок, 3–6, Российская Федерация

⁴ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а, Российская Федерация

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – один из самых распространенных в мире. В настоящее время охарактеризовано около 200 генотипов вирусов папиллом, инфицирующих человека, млекопитающих и птиц; из них к родам, инфицирующих человека, относятся *alpha*-, *beta*-, *gamma*-, *mu*- и *nu*- [1]. Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные позволяют предполагать, что ВПЧ рода *beta* способны вызывать развитие ряда эпителиальных опухолей кожи (ЭОК), однако данная взаимосвязь в настоящее время до конца не изучена. Среди здоровых людей чаще наблюдается латентное инфицирование ВПЧ рода *beta* кожи, при котором вирус может выступать компонентом нормальной микрофлоры, обитая в волосяных фолликулах [2]. Геном ВПЧ обычно персистирует в эписомальной форме.

Иммуносупрессия – важный кофактор развития ЭОК, который может служить моделью для изучения роли вирусов в развитии доброкачественных и злокачественных ЭОК. Известно, например, что частота возникновения ВПЧ-ассоциированных бородавок и кератотических кожных высыпаний неуклонно повышается после трансплантации [3]. Выявление ВПЧ рода *beta* в ЭОК может быть результатом как активной вирусной инфекции, так и независимой бессимптомной персистенции, характерной для факторов естественной резистентности [4]. Именно поэтому кроме обнаружения ВПЧ рода *beta* необходимо количественно измерять вирусную нагрузку (ее определение является сравнительно новым подходом в диагностике ВПЧ-инфекции).

Акрохордоны (фиброэпителиальные полипы, мягкие фибромы) – распространенная доброкачественная опухоль кожи в виде круглых мягких выростов диаметром от 0,5 до 5 мм, сжатых у основания. Обычно они пигментированы и локализуются на боковой поверхности шеи, в крупных складках, иногда на лице, спине и груди. Акрохордоны обычно наблюдаются у лиц среднего и пожилого возраста, чаще у женщин, преимущественно в постменопаузальный период и у беременных. Количество акрохордонов с возрастом увеличивается [5]. Факторами риска их развития выступают трение, травмирование кожи (об этом свидетельствует появление опухолей в области кожных складок, в местах трения одеждой), а также ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Среди иммуносупрессивных пациентов, перенесших трансплантацию почек, акрохордоны выявляются довольно часто (по данным зарубежных исследований – у 33–37% пациентов), особенно при больших сроках иммуносупрессии [6].

Попытки обнаружить ВПЧ в акрохордо-нах предпринимались давно. В исследовании С. Dianzani и соавт. (1998) методами дот- и блот-гибридизации ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов были обнаружены в 88% акрохордонов (из 49 образцов) [7]. В работе М. Sallam и соавт. ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов обнаружены в 77% акрохордонов, то есть чаще, чем в коже вокруг очагов (53%) и у лиц контрольной группы (20%) [8]. В одном из последних исследований, проведенном в Индии S. Gupta и соавт. с использованием высокочувствительной модификации полимеразной цепной реакции (ПЦР), ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов содержались в 18 из 37 акрохордонов (48,6%). В другой работе с участием 50 человек ни в одном образце акрохордонов слизистых типов ВПЧ обнаружить не удалось [9]. Согласно данным литературы, исследователи не предпринимали попыток выявить ассоциацию акрохордонов с ВПЧ рода *beta* и определить в очагах вирусную нагрузку.

Цель исследования – изучить ассоциацию акрохордонов с ВПЧ на основе количественного анализа ДНК ВПЧ рода *beta*. При этом были поставлены задачи:

а) исследовать встречаемость ДНК ВПЧ рода *beta* в акрохордо-нах и в видимо здоровой коже иммуносупрессивных (реципиенты почечного трансплантата (РПТ)) и иммунокомпетентных пациентов;

б) выявить генотипы ВПЧ рода *beta* в акрохордо-нах и в видимо здоровой коже иммуносупрессивных (РПТ) и иммунокомпетентных лиц.

Материал и методы

В «Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) были обследованы 52 пациента: 22 иммуносупрессивных и 30 иммунокомпетентных. У каждого из них были изучены акрохордоны и образцы видимо здоровой кожи из области плеча. В качестве группы контроля обследованы 49 здоровых доноров, у которых кожные заболевания, в том числе ассоциированные с кожными типами ВПЧ, отсутствовали. Основную группу иммуносупрессивных пациентов составляли 8 мужчин и 14 женщин в возрасте 48 ± 6 лет, иммунокомпетентных – 12 мужчин и 18 женщин в возрасте 52 ± 11 лет. Длительность иммуносупрессии варьировала от полугода до 17 лет (медиана – 3 года). В группе контроля было 29 мужчин и 20 женщин в возрасте 39 ± 13 лет.

Все иммуносупрессивные пациенты (18 человек) получали микофенолата мофетил, такролимус и преднизолон, 4 человека – циклоспорин А



Таблица 1. Выявляемость ДНК ВПЧ рода *beta* в эпителиальных опухолях и образцах видимо здоровой кожи иммуносупрессивных (РПТ) и иммунокомпетентных пациентов

Пациенты	Исследуемые образцы	Количество образцов	ВПЧ (-), n (%)	ВПЧ (+), n (%)
Иммуносупрессивные (РПТ)	Акрохордоны	22	8 (36)	14 (64)
	Видимо здоровая кожа	22	10 (45)	12 (54)
Иммунокомпетентные (с ЭОК)	Акрохордоны	30	12 (40)	18 (60)
	Видимо здоровая кожа	30	18 (60)	12 (40)
Здоровые доноры	Здоровая кожа	49	26 (53)	23 (47)

РПТ – реципиенты почечного трансплантата, ЭОК – эпителиальные опухоли кожи, ВПЧ – вирус папилломы человека, ВПЧ (-) – ВПЧ-негативные образцы, ВПЧ (+) – ВПЧ-позитивные образцы

Таблица 2. Сравнительная частота обнаружения разных видов ВПЧ рода *beta* в эпителиальных опухолях и образцах видимо здоровой кожи иммуносупрессивных (РПТ) и иммунокомпетентных пациентов

Пациенты	Исследуемые образцы	Количество ВПЧ (+) образцов	Виды ВПЧ, n (%)*			
			<i>beta-1</i>	<i>beta-2</i>	<i>beta-3</i>	<i>beta-4, -5</i>
Иммуносупрессивные (РПТ)	Акрохордоны	14	8 (57)	10 (71)	4 (29)	8 (57)
	Видимо здоровая кожа	12	6 (50)	8 (67)	2 (17)	4 (33)
Иммунокомпетентные (с ЭОК)	Акрохордоны	18	8 (44)	10 (56)	8 (44)	6 (33)
	Видимо здоровая кожа	12	10 (83)	4 (33)	4 (33)	2 (17)
Здоровые доноры	Здоровая кожа	23	9 (39)	8 (35)	4 (17)	8 (35)

РПТ – реципиенты почечного трансплантата, ЭОК – эпителиальные опухоли кожи, ВПЧ – вирус папилломы человека, ВПЧ (+) – ВПЧ-позитивные образцы

* В том числе в ассоциации с другими видами

в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0, достоверность различий определяли при помощи критерия χ^2 . Для анализа характерных вирусных нагрузок рассчитывали десятичный логарифм количества вирусов; сравнение несвязанных выборок осуществляли с применением критерия Манна – Уитни, связанных – с помощью критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Генодиагностика ВПЧ-инфекции проводилась на базе ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора [10].

Забор материала осуществляли в стерильных условиях борами (микробиопаты), помещали в пробирки с транспортной средой и хранили при температуре -70°C .

Пробоподготовка проводилась методом обработки ткани протеиназой К с последующим выделением методом аффинной сорбции на силикагеле с использованием набора для выделения ДНК из клинического материала ДНК-сорб-С производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора.

Определение ВПЧ в соскобах выполняли методом ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени,

который позволяет вычислить в пробе абсолютное количество геномов ВПЧ рода *beta* и ДНК человека. Амплификация и детекция проводились на приборе Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия).

Для количественного определения ВПЧ рода *beta* использовались рекомбинантные плазмидные положительные контроли, содержащие последовательность полных геномов ВПЧ кожных типов рода *alpha*, *gamma*, *mu*, *nu* и *beta*, – 1, 3, 4, 5, 7, 8, 15, 20, 24, 27, 37, 38, 49, 50, 65 (M. Favre Institut Pasteur, Unite Postulante Genetique, Papillomavirus et Cancer Humain (Франция); E.M. de Villiers, Abteilung tumorvirus-Charakterisierung Referenzzentrum fur Humanpathogene Papillomviren (Германия)), а также контрольные плазмиды фрагмента β -глобинового гена человека (ФБУН «ЦНИИЭ»).

Для выявления ДНК ВПЧ рода *beta* применялись 4 системы олигонуклеотидов (группоспецифических праймеров и зондов):

1-я – для выявления генотипов вида $\beta 1$ (типы 5, 8, 12, 14, 19, 21, 25, 36, 47);

2-я – для выявления генотипов вида $\beta 2$ (типы 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80);

3-я – для выявления генотипов вида $\beta 3$ (типы 49, 75, 76);

**Таблица 3.** Встречаемость одного или нескольких видов ВПЧ рода *beta* в образцах эпителиальных опухолей и видимо здоровой коже иммуносупрессивных (РПТ) и иммунокомпетентных пациентов

Пациенты	Исследуемые образцы	Количество ВПЧ (+) образцов	Количество видов ВПЧ в образце, n (%)	
			1	2 и более
Иммуносупрессивные (РПТ)	Акрохордоны	14	6 (43)	8 (57)
	Видимо здоровая кожа	12	8 (67)	4 (33)
Иммунокомпетентные (с ЭОК)	Акрохордоны	18	12 (67)	6 (33)
	Видимо здоровая кожа	12	8 (67)	4 (33)
Здоровые доноры	Здоровая кожа	23	17 (74)	6 (26)

РПТ – реципиенты почечного трансплантата, ЭОК – эпителиальные опухоли кожи, ВПЧ – вирус папилломы человека, ВПЧ (+) – ВПЧ-позитивные образцы

4-я – для выявления генотипов видов $\beta 1$ (типы 20, 24 и 93), $\beta 4$ (тип 92) и $\beta 5$ (тип 96).

Во все 4 системы введены олигонуклеотиды для выявления и количественного определения ДНК человека по β -глобиновому гену, что позволяло проводить оценку адекватности забора, хранения и обработки образцов (внутренний контроль).

С учетом того, что при взятии клинического материала из акрохордонов и здоровой кожи количество эпителиальных клеток (а соответственно, и копий вируса), попадающих в образец, существенно варьировало, использовалась методика нормирования количества вируса на количество клеток человека, что позволило получить надежные и достоверные данные о вирусной нагрузке ВПЧ в клетках кожи. Расчет нормализованной вирусной нагрузки (ВН) производился по формуле:

$$\text{ВН} = \lg\left(\frac{\text{кол-во ДНК ВПЧ}}{\text{кол-во ДНК чел.}} \times 10^5\right).$$

Результаты и обсуждение

Полученные данные представлены в виде таблиц 1–3. Как видно из табл. 1, ВПЧ рода *beta* с высокой

частотой выявлялся как в акрохордомах, так и в здоровой коже, что согласуется с ранее полученными данными [4]. ВПЧ чаще обнаруживали в акрохордомах РПТ и иммунокомпетентных пациентов (64 и 60% соответственно), чем в образцах видимо здоровой кожи. В целом у РПТ частота обнаружения ВПЧ как в опухолях, так и в видимо здоровой коже была значимо выше, чем у иммунокомпетентных лиц (см. табл. 2). Аналогичная ситуация отмечена в отношении других эпителиальных образований кожи в ранее проведенных исследованиях [8].

Как в акрохордомах, так и в здоровой коже выявлен широкий спектр генотипов ВПЧ рода *beta*, принадлежащих к разным видам ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 5$). В целом представители разных видов ВПЧ ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 5$) встречались приблизительно с одинаковой частотой (см. табл. 3).

У РПТ в акрохордомах преобладала ассоциация нескольких видов ВПЧ (в 57% случаев), тогда как у иммунокомпетентных пациентов отмечалось инфицирование преимущественно одним видом ВПЧ (в 67% случаев).

Высокая частота обнаружения ВПЧ, в том числе в здоровой коже, показанная в зарубежных исследованиях и подтвержденная нами, делает возможными более глубокое исследование и количественный анализ с определением вирусной нагрузки ДНК ВПЧ в ВПЧ-положительных образцах акрохордонов и здоровой кожи с нормированием числа ДНК ВПЧ на число клеток.

Анализ предварительных данных показал, что у РПТ акрохордоны появляются как на открытых, так и на закрытых участках кожи. В акрохордомах и видимо здоровой коже РПТ с высокой частотой обнаруживали ВПЧ рода *beta* (в 64 и 54% случаев соответственно) по сравнению с кожей доноров (47%). В акрохордомах у РПТ выявлялось несколько видов ВПЧ рода *beta*: 1, 2, 3 и 4–5 (57, 71, 29 и 57% соответственно). В единичных образцах акрохордонов (от 3 до 5) у РПТ в 43% случаев обнаружен ВПЧ рода *beta*. В множественных образцах (от 5 и более) акрохордонов у РПТ ВПЧ рода *beta* обнаружен в 87% случаев. В акрохордомах у РПТ преобладала микст-инфекция (57%).

Литература (References)

- World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. V. 90. Human Papillomaviruses. Lyon; 2007. 674 p.
- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, Proby CM. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol.* 2000;61(3):289–97.
- de Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, ter Schegget J, Vermeer BJ, de Fijter JW, Bruijn JA, Westendorp RG, Bouwes Bavinck JN. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation.* 2000;69(1):44–9.



4. Кладова АЮ, Кувда ДА, Молочков ВА, Шипулина ОЮ, Киселев ВИ, Хлебникова АН, Козлова ЕС. Встречаемость кожных типов вируса папилломы человека в патологиях кожи. Альманах клинической медицины. 2006;9:44–50.
(Kladova AYU, Kuevda DA, Molochkov VA, Shipulina OYu, Kiselev VI, Khlebnikova AN, Kozlova ES. [Prevalence of skin types of human papilloma virus in skin lesions]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2006;9:44–50. Russian).
5. Галил-Оглы ГА, Молочков ВА, Сергеев ЮВ. Дерматоонкология. М.: Медицина; 2005. 865 с.
(Galil-Ogly GA, Molochkov VA, Sergeev YuV. Dermato-Oncology. Moscow: Meditsina; 2005. 865 p. Russian).
6. Chen QP, Aw DC. Epidemiology of skin diseases in renal transplant recipients in a tertiary hospital. Ann Acad Med Singapore. 2010;39(12):904–5.
7. Dianzani C, Calvieri S, Pierangeli A, Imperi M, Bucci M, Degener AM. The detection of human papillomavirus DNA in skin tags. Br J Dermatol. 1998;138(4):649–51.
8. Sallam MA, Kamel MM, Missiry AGE, Helal MF. Detection of some types of human papillomaviruses in skin tags. Sci J Al-Azhar Med. 2003;24:311–7.
9. Pezeshkpoor F, Jafarian AH, Ghazvini K, Yazdanpanah MJ, Sadeghian A, Esmaili H, Karrabi M, Rohani F, Joushan B. An association of human papillomaviruses low risk and high risk subtypes with skin tag. Iran J Basic Med Sci. 2012;15(3):840–4.
10. Кувда ДА, Кладова АЮ, Шипулина ОЮ, Молочков ВА. Разработка методики количественного определения папилломавируса рода бета. В: Материалы VI научно-практической конференции «Социально значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика». М.; 2006. с. 97–8.
(Kuevda DA, Kladova AYU, Shipulina OYu, Molochkov VA. Development of beta-papilloma virus assay. In: Proceedings of the VI Research-to-Practice Conference "Socially Significant Diseases in DermatoVenereology. Diagnosis, Therapy, Prevention". Moscow; 2006. p. 97–8. Russian).

Benign epithelial neoplasia associated with *beta*-human papilloma virus

Molochkov V.A. • Korneva L.V. • Snarskaya E.S. • Shcherbakova E.O. • Polyanskaya A.A. • Nodel'man E.K.

Molochkov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of the Dermato-venereology and Dermato-Oncology Department¹

Korneva Lyubov' Vyacheslavovna – MD, PhD, Assistant Professor, Dermato-venereology and Dermato-Oncology Department¹
✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: lvkorneva@mail.ru

Snarskaya Elena Sergeevna – MD, PhD, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education²

Shcherbakova Evgeniya Ottovna – MD, PhD, Senior Research Associate, Chronic Dialysis and Kidney Transplantation Department¹

Polyanskaya Al'bina Aleksandrovna – Dermatovenereologist, Cosmetologist³

Nodel'man Ekaterina Konstantinovna – PhD, Junior Research Associate, Molecular Diagnosis and Epidemiology Department⁴

Aim: To study an association between acrochordon and human papilloma virus (HPV) using quantitative analysis of viral desoxyribonucleic acid (DNA); to detect different phenotypes of *beta*-HPV.

Materials and methods: We examined 52 patients (22 immuno-suppressed patients and 30 immunocompetent subjects) in the Dermato-venereology and Dermato-Oncology Department and Chronic Dialysis and Kidney Transplantation Department of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). Control group included 49 healthy donors.

Burr biopsy samples (micro-samples) of acrochordon and intact skin (upper arm) were collected in sterile conditions. After sample procession and DNA isolation using DNK-sorb-C kit (Central Research Institute for Epidemiology – CRIE), polymerase chain reaction for HPV was performed with real-time fluorescent hybridization detection. For DNA amplification and detection we used Rotor-Gene 3000 analyzer (Corbett Research, Australia). In the *beta*-HPV assay, recombinant plasmids were

used as positive controls and control human *beta*-globin gene fragments (CRIE). 4 oligo-nucleotide systems (group-specific primers and probes) were used for the detection of *beta*-HPV DNA.

Results: Preliminary data indicated that acrochordons of open and covered skin regions were common in renal transplant recipients. *Beta*-HPV DNA was more frequent in acrochordons and intact skin (64% and 54%) of renal transplant recipients compared to healthy donors (47%). 57% of renal transplant recipients demonstrated mixed infection in acrochordons.

Conclusion: HPV DNA was frequently detected in acrochordons and intact skin of renal transplant recipients. In immunocompetent patients prevalence of HPV DNA in acrochordons was significantly higher compared to intact skin.

Key words: benign epithelial skin lesions, acrochordon, *beta*-human papilloma virus, renal transplant recipients, immune-suppressed patients, immunocompetent patients, real-time detection of *beta*-HPV DNA.

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

³ Medical Aesthetics Clinic "Premium Aesthetics"; 3–6 Kazarmenny pereulok, Moscow, 109028, Russian Federation

⁴ Central Research Institute for Epidemiology; 3a Novogireevskaya ul., Moscow, 111123, Russian Federation



Сравнительный анализ ассоциации себорейного кератоза с вирусом папилломы человека у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов

Молочков В.А. • Корнева Л.В. • Снарская Е.С. • Щербакова Е.О. • Полянская А.А. • Трофимова О.Б.

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Корнева Любовь Вячеславовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: lvkorneva@mail.ru

Снарская Елена Сергеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования²

Щербакова Евгения Оттовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения хронического гемодиализа и трансплантации почки¹

Полянская Альбина Александровна – врач-дерматовенеролог, косметолог³

Трофимова Ольга Борисовна – мл. науч. сотр. отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии⁴

Цель – изучить ассоциацию себорейного кератоза с вирусом папилломы человека (ВПЧ) на основе количественного анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ, а также выявляемость разных генотипов ВПЧ рода *beta*.

Материал и методы. Обследованы 60 реципиентов почечного трансплантата, 20 из которых – с множественным себорейным кератозом, а также 22 иммунокомпетентных пациента с себорейным кератозом. Контрольную группу составили 49 добровольцев без кожных заболеваний.

Забор материала осуществляли в стерильных условиях борами (микробиопаты). После пробоподготовки с использованием набора для выделения ДНК из клинического материала ДНК-сорб-С производства ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИЭ) проводилось определение ВПЧ методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Амплификация и детекция проводились на приборе Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия).

Для количественного определения ВПЧ рода *beta* использовались рекомбинантные плазмидные положительные контроли, а также контрольные

плазмиды фрагмента β -глобинового гена человека (ЦНИИЭ). Для выявления ДНК ВПЧ рода *beta* применялись 4 системы олигонуклеотидов – группспецифических праймеров и зондов.

Результаты. У реципиентов почечного трансплантата кератотические очаги появляются как на открытых, так и на закрытых участках кожи. В себорейных кератомах и видимо здоровой коже реципиентов почечного трансплантата с высокой частотой выявляли ДНК ВПЧ рода *beta* (81 и 55% случаев соответственно) по сравнению с кожей здоровых доноров (47%).

Заключение. В результате проведенного исследования показана высокая выявляемость ДНК ВПЧ у реципиентов почечного трансплантата как в очагах себорейного кератоза, так и в видимо здоровой коже. У иммунокомпетентных пациентов отмечена высокая выявляемость ДНК ВПЧ в очагах себорейного кератоза по сравнению с таковой в видимо здоровой коже.

Ключевые слова: доброкачественные эпителиальные образования кожи, себорейная кератома, вирус папилломы человека рода *beta*, реципиенты почечного трансплантата, иммуносупрессивные пациенты, иммунокомпетентные пациенты, детекция ДНК ВПЧ рода *beta* в режиме реального времени.

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

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

³ Клиника эстетической медицины Premium Aesthetics; 109028, г. Москва, Казарменный переулок, 3–6, Российская Федерация

⁴ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а, Российская Федерация

Эпителиальные опухоли кожи (ЭОК) – одна из самых распространенных групп опухолей человека, отличающаяся значительным разнообразием. Изучение этиологии и патогенеза ЭОК представляет значительный интерес для оптимизации лечения и профилактики этих опухолей. К факторам,

способствующим развитию ЭОК, относят длительную инсоляцию и химические канцерогены [1]. Определенную роль отводят наследственным и иммунологическим нарушениям [2]. В настоящее время в связи с достижениями в области молекулярной биологии предпринимаются попытки определения роли вируса папилломы человека



(ВПЧ) рода *beta* в развитии отдельных вариантов ЭОК – плоскоклеточного рака, базальноклеточно-го рака, актинического кератоза, кератоакантомы, себорейного кератоза (СК) [3].

Обнаружение ВПЧ рода *beta* в ЭОК может быть следствием как активной вирусной инфекции, так и независимой бессимптомной персистенции, характерной для факторов естественной резистентности [1]. А отсутствие транскрипционной активности без массивной вирусной нагрузки в опухолевой ткани противоречит гипотезе о необходимости ВПЧ или вирусных онкогенов для поддержания опухолевого роста. Тем не менее многие авторы полагают, что ВПЧ рода *beta* может выступать этиологическим агентом в развитии ЭОК [3].

Иммуносупрессия также служит важным кофактором возникновения ЭОК. Известно, что количество ВПЧ-ассоциированных бородавок и кератотических кожных высыпаний неуклонно повышается после трансплантации [3]. Следовательно, помимо выявления ВПЧ рода *beta* необходимо проводить количественное измерение вирусной нагрузки. Этот современный метод диагностики ВПЧ-инфекции может применяться для мониторинга результатов лечения и профилактики [3, 4].

В связи с вышеизложенным проведение исследований, изучающих ассоциацию ВПЧ с различными формами ЭОК (доброкачественными, предраковыми и злокачественными) на основе количественного определения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ, представляет собой актуальную задачу дерматоонкологии, решение которой будет способствовать дальнейшему понятию взаимосвязей ЭОК с ВПЧ.

Цель – изучить ассоциацию СК с ВПЧ на основе количественного анализа ДНК ВПЧ.

В задачу исследования входило:

а) анализ частоты встречаемости ДНК ВПЧ рода *beta* в СК и видимо здоровой коже иммуносупрессивных (реципиенты почечного трансплантата (РПТ)) и иммунокомпетентных пациентов;

б) изучение выявляемости видов ВПЧ рода *beta* в себорейных кератомах и в видимо здоровой коже иммуносупрессивных пациентов (РПТ) и иммунокомпетентных лиц.

Материал и методы

Группа лиц, вошедших в исследование, была сформирована в соответствии с данными мировой научной литературы, согласно которым, ВПЧ рода *beta* ассоциирован с отдельным вариантом доброкачественных ЭОК, а именно с СК.

Всего на базе отделений дерматовенерологии и дерматоонкологии, а также хронического

Таблица 1. Распределение иммуносупрессивных (РПТ) и иммунокомпетентных пациентов по нозологиям

Пациенты с СК	Группа новообразований	Число больных	Количество исследованных очагов
Иммуносупрессивные (РПТ)	СК	20	21
	Видимо здоровая кожа	20	20
Иммунокомпетентные	СК	22	22
	Видимо здоровая кожа	22	22
Здоровые доноры	Здоровая кожа	49	49

СК – себорейный кератоз, РПТ – реципиенты почечного трансплантата

Таблица 2. Выявляемость ДНК ВПЧ рода *beta* в себорейных кератомах и образцах видимо здоровой кожи иммуносупрессивных (РПТ) и иммунокомпетентных пациентов

Пациенты с СК	Исследуемые образцы	Количество образцов	ВПЧ (-), n (%)	ВПЧ (+), n (%)
Иммуносупрессивные (РПТ)	СК	21	4 (19)	17 (81)
	Видимо здоровая кожа	20	9 (45)	11 (55)
Иммунокомпетентные	СК	22	6 (27)	16 (73)
	Видимо здоровая кожа	22	10 (45)	12 (55)
Здоровые доноры	Здоровая кожа	49	26 (53)	23 (47)

СК – себорейный кератоз, РПТ – реципиенты почечного трансплантата, ВПЧ – вирус папилломы человека, ВПЧ (-) – ВПЧ-негативные образцы, ВПЧ (+) – ВПЧ-позитивные образцы

гемодиализа и трансплантации почки ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) было обследовано 60 РПТ, у 20 из них имелись множественные СК. Было проведено исследование материала из очагов СК и видимо здоровой кожи области плеча. Обследовали также 22 иммунокомпетентных пациента с СК, у которых была исследована видимо здоровая кожа.

Среди 20 РПТ было 10 мужчин и 10 женщин в возрасте 46 ± 10 лет (от 22 до 60). Длительность иммуносупрессии составила от полугода до 13,5 года (медиана – 3 года). 16 пациентов РПТ получали микофенолата мофетил, такролимус и преднизолон, 4 – циклоспорин А в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Вирусная патология (вульгарные и подошвенные бородавки, опоясывающий герпес) зафиксирована у 4 из них, грибковые инфекции (разноцветный лишай, кандидоз слизистой оболочки рта или наружных половых органов) – у 9, акне и фолликулит – у 8, себорейный дерматит, алопеция, ксероз – у 5, ятрогенные осложнения (гиперплазия десен, гипертрихоз, пурпура) – у 4.

Среди иммунокомпетентных пациентов с СК было 11 мужчин и 11 женщин в возрасте 43 ± 15 лет



Таблица 3. Сравнительная частота обнаружения различных видов ВПЧ рода *beta* в себорейных кератомах и в видимо здоровой кожи иммуносупрессивных (РПТ) и иммунокомпетентных пациентов

Пациенты с СК	Исследуемые образцы	Количество ВПЧ (+) образцов	Виды ВПЧ, n (%)			
			<i>beta</i> -1*	<i>beta</i> -2*	<i>beta</i> -3*	<i>beta</i> -4, -5*
Иммуносупрессивные (РПТ)	СК	17	12 (71)	12 (71)	6 (35)	5 (29)
	Видимо здоровая кожа	11	10 (91)	7 (64)	3 (27)	5 (45)
Иммунокомпетентные	СК	16	5 (63)	5 (63)	1 (13)	1 (13)
	Видимо здоровая кожа	12	5 (2)	2 (33)	1 (17)	1 (17)
Здоровые доноры	Здоровая кожа	23	9 (39)	7 (30)	4 (17)	8 (35)

СК – себорейный кератоз, РПТ – реципиенты почечного трансплантата, ВПЧ – вирус папилломы человека, ВПЧ (+) – ВПЧ-позитивные образцы

* В том числе в ассоциации с другими видами

(от 24 до 78). Из них грибковые инфекции (микоз стоп) диагностированы у 9, себорейный дерматит – у 3, ксероз – у 5, склеродермия – у 4.

Контрольная группа была представлена 49 добровольцами (20 мужчин и 29 женщин) в возрасте 47 ± 8 лет (от 35 до 63), у которых кожные заболевания, в том числе ассоциированные с кожными типами ВПЧ, отсутствовали. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0. Достоверность различий определяли при помощи критерия χ^2 . Для анализа характерных вирусных нагрузок рассчитывали десятичный логарифм количества вирусов; сравнение несвязанных выборок осуществляли с использованием критерия Манна – Уитни, связанных – с помощью критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Генодиагностика ВПЧ-инфекции проводилась на базе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИЭ) [3].

Забор материала осуществляли в стерильных условиях борами (микробиоптаты). Исследуемый материал помещали в пробирки с транспортной средой и хранили при температуре -70°C .

Пробоподготовка проводилась методом обработки ткани протеиназой К с последующим выделением методом аффинной сорбции на силикагеле с использованием набора для выделения ДНК из клинического материала ДНК-сорб-С производства ЦНИИЭ.

Определение ВПЧ в биоптатах проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией

в режиме реального времени. Метод ПЦР в режиме реального времени позволил установить абсолютное количество геномов ВПЧ рода *beta* и ДНК человека в пробе. Амплификация и детекция проводились на приборе Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия).

Для количественного определения ВПЧ рода *beta*, а также оценки его чувствительности и специфичности использовались рекомбинантные плазмидные положительные контроли, содержащие последовательность полных геномов ВПЧ кожных типов рода *alpha*, *gamma*, *mu*, *nu* и *beta*, – 1, 3, 4, 5, 7, 8, 15, 20, 24, 27, 37, 38, 49, 50, 65 (M. Favre Institut Pasteur, Unite Postulante Genetique, Papillomavirus et Cancer Humain (Франция); E.M. de Villiers, Abteilung tumorvirus-Charakterisierung Referenzzentrum fur Humanpathogene Papillomviren (Германия)), а также контрольные плазмиды фрагмента β -глобинового гена человека (ЦНИИЭ).

Для выявления ДНК ВПЧ рода *beta* применялись 4 системы олигонуклеотидов (группоспецифических праймеров и зондов):

1-я – для выявления генотипов вида $\beta 1$ (типы 5, 8, 12, 14, 19, 21, 25, 36, 47);

2-я – для выявления генотипов вида $\beta 2$ (типы 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80);

3-я – для выявления генотипов вида $\beta 3$ (типы 49, 75, 76);

4-я – для выявления генотипов видов $\beta 1$ (типы 20, 24 и 93), $\beta 4$ (тип 92), $\beta 5$ (тип 96).

Во все 4 системы введены олигонуклеотиды для выявления и количественного определения ДНК человека по β -глобиновому гену, что позволяло проводить оценку адекватности забора, хранения и обработки образцов (принцип внутреннего контроля).

С учетом того, что при взятии клинического материала из очагов СК и здоровой кожи количество эпителиальных клеток (а соответственно, и копий вируса), попадающих в образец, существенно варьировало, использовалась методика нормирования количества вируса на количество клеток человека, что позволило получить надежные и достоверные данные о вирусной нагрузке ВПЧ в клетках кожи. Расчет нормализованной вирусной нагрузки (ВН) производился по формуле:
$$\text{ВН} = \lg((\text{кол-во ДНК ВПЧ} / \text{кол-во ДНК чел.}) \times 10^5)$$
 [2].


Результаты

Полученные данные представлены в виде таблиц 1–3.

Анализ предварительных данных показал, что у РПТ кератотические очаги появляются как на



открытых, так и на закрытых участках кожи. В себорейных кератомах и в видимо здоровой коже РПТ с высокой частотой выявляли ДНК ВПЧ рода *beta* (81 и 55% случаев соответственно) по сравнению с кожей здоровых доноров (47%). В очагах СК обнаруживались различные виды ВПЧ рода

beta: 1, 2, 3 и 4–5 (71, 71, 35 и 29% соответственно). При единичных очагах СК (от 1 до 3 по всему телу) в 43% случаев выявлялись ДНК ВПЧ β 1 и β 2. При множественных очагах СК (от 5 и более) у РПТ представители ВПЧ β 1 и β 2 обнаруживались в 91% случаев. 

Литература (References)

1. Кладова АЮ, Куведва ДА, Молочков ВА, Шипулина ОЮ, Киселев ВИ, Хлебникова АН, Козлова ЕС. Встречаемость кожных типов вируса папилломы человека в патологиях кожи. Альманах клинической медицины. 2006;9:44–50.
(Kladova AYU, Kuevda DA, Molochkov VA, Shipulina OYu, Kiselev VI, Khlebnikova AN, Kozlova ES. [Prevalence of skin types of human papilloma virus in skin lesions]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2006;9:44–50. Russian).
2. Куведва ДА, Кладова АЮ, Шипулина ОЮ, Молочков ВА. Разработка методики количественного определения папилломавирусов рода бета. В: Материалы VI научно-практической конференции «Социально значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика». М.; 2006. с. 97–8.
(Kuevda DA, Kladova AYU, Shipulina OYu, Molochkov VA. Development of *beta*-papilloma virus assay. In: Proceedings of the VI Research-to-Practice Conference “Socially Significant Diseases in Dermatovenereology. Diagnosis, Therapy, Prevention”. Moscow; 2006. p. 97–8. Russian).
3. Галил-Оглы ГА, Молочков ВА, Сергеев ЮВ. Дерматоонкология. М.: Медицина; 2005. 865 с.
(Galil-Ogly GA, Molochkov VA, Sergeev YuV. Dermato-Oncology. Moscow: Meditsina; 2005. 865 p. Russian).
4. Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW, Stern JE, Argenyi ZB, Raugi GJ, Berg D, Odland PB, Hawes SE, de Villiers EM. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. J Invest Dermatol. 2008;128(6): 1409–17.

Association of seborrheic keratosis and human papilloma virus in immune-suppressed and immunocompetent patients: a comparison study

Molochkov V.A. • Korneva L.V. • Snarskaya E.S. • Shcherbakova E.O. • Polyanskaya A.A. • Trofimova O.B.

Molochkov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of the Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Korneva Lyubov' Vyacheslavovna – MD, PhD, Assistant Professor, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 631 46 54.

E-mail: lvkorneva@mail.ru

Snarskaya Elena Sergeevna – MD, PhD, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education²

Shcherbakova Evgeniya Ottovna – MD, PhD, Senior Research Associate, Chronic Dialysis and Kidney Transplantation Department¹

Polyanskaya Al'bina Aleksandrovna – Dermatovenereologist, Cosmetologist³

Trofimova Olga Borisovna – Junior Research Associate, Molecular Diagnosis and Epidemiology Department⁴

Aim: To study an association between seborrheic keratosis and human papilloma virus (HPV) using quantitative analysis of viral desoxyribonucleic acid (DNA); to assess prevalence of different phenotypes of *beta*-HPV.

Materials and methods: We examined 60 renal transplant recipients (20 of them had multiple seborrheic keratosis) and 22 immunocompetent patients with seborrheic keratosis. Control group included 49 healthy subjects.

Burr biopsy samples (micro-samples) were collected in sterile conditions. After sample procession and DNA isolation using DNK-sorb-C kit (Central Research Institute for Epidemiology – CRIE), polymerase chain reaction for HPV was performed with real-time fluorescent hybridization detection. For DNA amplification and detection we used Rotor-Gene 3000 analyzer (Corbett Research, Australia).

In the *beta*-HPV assay, recombinant plasmids were used as positive controls and control human

beta-globin gene fragments (CRIE). 4 oligo-nucleotide systems (group-specific primers and probes) were used for the detection of *beta*-HPV DNA.

Results: Keratotic lesions of open and covered skin regions were common in renal transplant recipients. *Beta*-HPV DNA was more frequent in seborrheic keratomas and intact skin (81% and 55%) of renal transplant recipients compared to healthy donors (47%).

Conclusion: HPV DNA was frequently detected in keratotic lesions and intact skin of renal transplant recipients. In immunocompetent patients prevalence of HPV DNA in keratotic lesions was significantly higher compared to intact skin.

Key words: benign epithelial skin lesions, seborrheic keratoma, *beta*-human papilloma virus, renal transplant recipients, immune-suppressed patients, immunocompetent patients, real-time detection of *beta*-HPV DNA.

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

³ Medical Aesthetics Clinic “Premium Aesthetics”; 3–6 Kazarmenny pereulok, Moscow, 109028, Russian Federation

⁴ Central Research Institute for Epidemiology; 3a Novogireevskaya ul., Moscow, 111123, Russian Federation



Фотодинамическая терапия различных клинических форм базальноклеточного рака кожи

Матвеева О.В. • Сухова Т.Е. • Третьякова Е.И.

Матвеева Олеся Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования¹

✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 206 24 43.
E-mail: mmacosmetology@mail.ru

Сухова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии²

Третьякова Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

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

Актуальность. Фотодинамическая терапия (ФДТ) все более часто применяется для неинвазивной деструкции базальноклеточного рака кожи (БКРК), однако надежная доказательная база эффективности этого метода пока отсутствует.

Цель – оценка объективного ответа БКРК на ФДТ с внутриочаговым способом введения фотосенсибилизатора Радахлорина у пациентов с разными клиническими формами, стадиями, характером течения и локализацией БКРК.

Материал и методы. В период с марта 2004 по март 2007 г. в исследование включили 45 больных первичным и рецидивным солитарным (язвенная, поверхностная, склеродермоподобная и нодулярная клинические формы), а также множественным БКРК I–II стадии (преимущественно T₁–T₂N₀M₀) с неблагоприятной в отношении развития рецидива и неудобной для традиционных методов лечения локализацией. Всем больным проводился 1 курс ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора Радахлорин (в объеме 0,5–1 мл на 1 см² поверхности опухоли) и световой дозой 300 Дж/см² (длина волны 662 нм). В качестве первичного результата была выбрана клинически и цитологически оцененная степень регресса очага через 3 месяца после лечения. Вторичным результатом считалась устойчивая

клиническая и цитологическая реакция на месте бывшей опухоли через 12 месяцев после лечения. Оценка отдаленного безрецидивного периода осуществлялась 1 раз в год в течение 5 лет.

Результаты. Установлен полный регресс БКРК у 43 (95,5%) больных в 47 (95,9%) очагах. У 2 (4,5%) больных с частичным регрессом в 2 (4,1%) очагах опухоли были излечены повторными курсами ФДТ. У больных БКРК в стадии T₁N₀M₀ ближайший результат лечения достоверно не различался в зависимости от клинической формы, в то время как у пациентов с БКРК в стадии T₂N₀M₀ отмечалась тенденция к снижению эффективности лечения склеродермоподобной формы БКРК (66,7%) по сравнению с нодулярной (100%), поверхностной (100%) и язвенной (92,8%). В ходе отдаленного наблюдения выявлен рецидив у 1 больного на месте полностью регрессировавшего язвенного очага через 29 месяцев после лечения.

Заключение. ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора Радахлорин является эффективным методом лечения различных клинических форм БКРК.

Ключевые слова: базальноклеточный рак, фотодинамическая терапия, внутриочаговое применение фотосенсибилизатора.

В последние годы метод фотодинамической терапии (ФДТ) активно развивается. Он зарекомендовал себя как один из наиболее эффективных методов лечения больных базальноклеточным раком кожи (БКРК) различных клинических форм и локализаций [1–3]. Сегодня ведутся исследования в области применения ФДТ для лечения неонкологических заболеваний, и уже получены многообещающие результаты [4, 5].

ФДТ – разновидность фотохимиотерапии, основанная на фотодинамическом повреждении клеточных и тканевых мишеней за счет сочетанного действия фотосенсибилизатора, света и кислорода [6–14]. Первоначально возможности метода

ограничивались парентеральным способом введения в организм фотосенсибилизатора. Однако к настоящему времени в онкологии накоплен богатый опыт применения ФДТ с внутриочаговым способом доставки фотосенсибилизатора в ткани. Его бесспорными преимуществами являются высокая избирательность в отношении опухолевых клеток, доступность и хорошие тканесохраняющие свойства [15–21].

Материал и методы

В исследование вошли 45 больных с БКРК (всего 49 очагов), которые находились на лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. У 19 (42,2%) пациентов наблюдалась



язвенная форма БКРК, у 15 (33,3%) – поверхностная, у 6 (13,3%) – склеродермоподобная, у 5 (11,2%) – нодулярная. Мужчин было 14, женщин – 31; средний возраст больных – $61,51 \pm 9,34$ года. Продолжительность заболевания на момент обращения составляла от 1 месяца до 13 лет (в среднем $2,9 \pm 2,7$ года). Рецидивные опухоли были у 6 пациентов. У 34 (75,6%) больных опухоли локализовались в труднодоступных для других методов лечения местах: у 29 (64,4%) – в центре лица, у 5 (11,2%) – на волосистой части головы, ушной раковине и в околоушной области. В 3 (6,7%) случаях опухоли располагались на виске, у 8 (17,7%) больных 11 опухолей были на теле.

До начала исследования всем больным проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование. Диагноз БКРК устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов гистологического и цитологического исследований.

Критериями отбора больных для ФДТ служили: наличие солитарных и множественных форм $T_1-N_0M_0$, труднодоступная локализация опухоли, отказ от лучевого и хирургического лечения, пожилой и старческий возраст.

После обработки поверхности опухолевого очага 70% этиловым спиртом за 15 минут до облучения инъецировали фотосенсибилизатор Радахлорин с пиком поглощения 662 нм (производство ООО «РАДА-ФАРМА», Москва) непосредственно в опухоль и в ее окружение в пределах 0,5–1 см здоровой кожи. Объем фотосенсибилизатора составлял 0,5–1 мл на 1 см^2 опухоли, что соответствовало дозе 1,75–3,5 мг/см². Перед сеансом лазерного облучения использовали местные анестетики (2% раствор лидокаина).

В качестве источника светового излучения применяли полупроводниковый лазерный аппарат ЛАМИ (регистрационный номер – 29/10020203/5212-03 (20.05.2003), код – ОКП 944420, класс – ПА) с длиной волны лазерного излучения 662 нм, мощностью излучения на конце световода 1,3 Вт.

Излучение с помощью световода подводилось к поверхности опухоли перпендикулярно, диаметр светового пятна соответствовал размеру новообразования, включая 0,5–1 см окружающей видимо здоровой кожи. Плотность мощности составляла от 0,141 до 0,390 Вт/см², плотность поглощенной световой энергии – 300 Дж/см².

Облучение одного поля длилось от 13 до 35 минут и рассчитывалось по формуле:

$$T = E/P_s,$$

где E – заданная величина плотности энергии (доза лазерного облучения);

P_s – плотность мощности излучения, Вт/см².

В свою очередь, мощность излучения (P_s) рассчитывалась по формуле:

$$P_s = P_v/S,$$

где P_v – мощность лазерного излучения на выходе световода, Вт;

S – площадь светового пятна, см².

После ФДТ очаги деструкции обрабатывались 5% раствором перманганата калия и мазью на основе хлорамфеникола и метилурацила (Левомеколь), окружающая здоровая кожа – 20% спиртом.

Эффективность лечения различных клинических форм БКРК оценивалась по степени регресса опухоли и подтверждалась цитологическим методом исследования. Ближайшие результаты лечения оценивались через 3 месяца после ФДТ, отдаленные – через 6 и 12 месяцев, далее в течение 5 лет – 1 раз в год. Рецидив БКРК расценивался в случае появления клинических и/или цитологических признаков опухолевого роста в области рубца более чем через 6 месяцев после ФДТ.

Результаты

На 2–4-е сутки (в среднем через $3,7 \pm 0,8$ дня) на месте деструкции очагов формировались некротические корки, самопроизвольное отторжение которых происходило на 28–41-е сутки с формированием удовлетворительного в косметическом отношении бледно-розового не спаянного с подлежащими тканями рубца.

При оценке ближайших результатов лечения полный регресс БКРК установлен у 43 (95,5%) больных в 47 (95,9%) очагах. Частичный регресс отмечался впоследствии у 2 (4,5%) больных в 2 (4,1%) очагах; этим пациентам был дополнительно проведен 1 сеанс ФДТ, в результате которого наступил полный регресс опухолевых очагов.

При множественной, поверхностной и нодулярной формах БКРК полный регресс новообразований отмечался у всех пациентов, при язвенной форме – у 94,4%, при склеродермоподобной – у 83,3%. Полный регресс наблюдался у 19 (100%) больных БКРК в 20 очагах при стадии $T_1N_0M_0$ и у 24 (92,3%) – в 27 (93,1%) очагах при стадии $T_2N_0M_0$.

В рамках исследования проведена оценка эффективности ФДТ с внутриочаговым применением фотосенсибилизатора Радахлорин. При оценке ближайших результатов лечения всех клинических форм БКРК в стадии $T_1-N_0M_0$ выявлена высокая



эффektivность ФДТ. Полный регресс отмечен при поверхностной и нодулярной формах БКРК – 100%, при язвенной – 92,8%, при склеродермоподобной – 66,7%. Анализ отдаленных результатов ФДТ показал, что рецидив произошел у 1 (2,3%) больного, 5-летний безрецидивный период составил 97,7%.

Заключение

Как показали ближайшие и отдаленные результаты лечения, ФДТ с внутриочаговым применением фотосенсибилизатора Радахлорин является эффективным методом терапии различных клинических форм БКРК. ☼

Литература (References)

1. Каплан МА, Романко ЮС. Фотодинамическая терапия. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004;(1):43–8. (Kaplan MA, Romanko YuS. [Laser photodynamic therapy]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2004;(1):43–8. Russian).
2. Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ, Молочков ВА, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Таранец ТА. Базальноклеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004;(6):6–10. (Romanko YuS, Kaplan MA, Popuchiev VV, Molochkov VA, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Taranets TA. [Basal cell carcinoma of the skin: treatment problems and current issues of photodynamic therapy]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2004;(6):6–10. Russian).
3. Молочков ВА, Молочков АВ, Сухова ТЕ, Хлебникова АН, Кунцевич ЖС, Романко ЮС, Дибирова СД, Бочкарева ЕВ. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;(4):21–4. (Molochkov VA, Molochkov AV, Sukhova TE, Khlebnikova AN, Kuntsevich ZhS, Romanko YuS, Dibirova SD, Bochkareva EV. [Local photodynamic therapy for keratoacanthoma]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2012;(4):21–4. Russian).
4. Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ, Сурова ЛВ, Эпатова ТВ. Фотодинамическая терапия ревматоидного артрита. *Радиация и риск*. 2014;23(1):66–77. (Romanko YuS, Kaplan MA, Popuchiev VV, Surova LV, Epatova TV. [Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis]. *Radiatsiya i risk*. 2014;23(1):66–77. Russian).
5. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Клинические аспекты фотодинамической терапии. *Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой*; 2009. 204 с. (Tsyb AF, Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV. *Clinical aspects of photodynamic therapy*. Kaluga: Izdatel'stvo nauchnoy literatury N.F. Bochkarevoy; 2009. 204 p. Russian).
6. Каплан МА, Никитина РГ, Романко ЮС, Бозаджиев ЛЛ, Малыгина АИ, Дрожжина ВВ. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных. *Лазерная медицина*. 1998;2(2–3):38–42. (Kaplan MA, Nikitina RG, Romanko YuS, Bozadzhiev LL, Malygina AI, Drozhzhina VV. [Photodynamic therapy for experimental sarcoma M-1]. *Lazernaya meditsina*. 1998;2(2–3):38–42. Russian).
7. Каплан МА, Пономарев ГВ, Баум РФ, Романко ЮС, Мардынская ВП, Малыгина АИ. Изучение специфической фотодинамической активности Фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных-опухоленосителей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003;2(4):23–30. (Kaplan MA, Ponomarev GV, Baum RF, Romanko YuS, Mardynskaya VP, Malygina AI. [Study of photodynamic activity Photoditazini at photodynamic therapy of experimental animals with tumor]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2003;2(4):23–30. Russian).
8. Каплан МА, Романко ЮС, Мардынская ВП, Малыгина АИ, Бурмистрова НВ, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спиченкова ИВ. Разработка метода фотодинамической терапии с Фотодитазиним у экспериментальных животных с саркомой М-1. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004;3(2):52. (Kaplan MA, Romanko YuS, Mardynskaya VP, Malygina AI, Burmistrova NV, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IV. [Development of the method of Photodithazine photodynamic therapy for experimental sarcoma M-1]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2004;3(2):52. Russian).
9. Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Михина ЛН, Фомина НК, Малыгина АИ, Ингель ИЭ. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазиним. *Лазерная медицина*. 2005;9(2):46–54. (Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV, Yuzhakov VV, Bandurko LN, Mikhina LN, Fomina NK, Malygina AI, Ingel' IE. [The influence of luminous density on the anti-tumor efficacy of Photodithazine photodynamic therapy]. *Lazernaya meditsina*. 2005;9(2):46–54. Russian).
10. Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Фомина НК, Михина ЛН, Малыгина АИ, Ингель ИЭ. Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1. *Лазерная медицина*. 2005;9(4):41–7. (Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV, Yuzhakov VV, Bandurko LN, Fomina NK, Mikhina LN, Malygina AI, Ingel' IE. [Effects of photodynamic therapy on the growth and functional morphology of sarcoma M-1]. *Lazernaya meditsina*. 2005;9(4):41–7. Russian).
11. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазиним на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004;138(12):658–64. (Romanko YuS, Tsyb AF, Kaplan MA, Popuchiev VV. [Effects of Photodithazine photodynamic therapy on the morphofunctional characteristics of sarcoma M-1]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004;138(12):658–64. Russian).
12. Романко ЮС, Цыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотодитазиним от плотности световой энергии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005;139(4):456–61. (Romanko YuS, Tsyb AF, Kaplan MA, Popuchiev VV. [Anti-tumor efficacy of Photodithazine photodynamic therapy and its relation to luminous density]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2005;139(4):456–61. Russian).
13. Романко ЮС, Цыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Эффект фотодинамической терапии с фотодитазиним на морфофункциональные параметры М-1 саркомы. *Bull Exp Biol Med*. 2004;138(6):584–9.
14. Романко ЮС, Цыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density. *Bull Exp Biol Med*. 2005;139(4):460–4.
15. Каплан МА, Капинус ВН, Попучиев ВВ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спиченкова ИС, Шубина АМ, Боргуль ОВ, Горанская ЕВ. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. *Радиация и риск*. 2013;22(3):115–23. (Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul' OV, Goranskaya EV. [Photodynamic therapy: results and prospects]. *Radiatsiya i risk*. 2013;22(3):115–23. Russian).
16. Молочков ВА, Снарская ЕС, Поляков ПЮ, Афонин АВ, Сухова ТЕ, Романко ЮС, Хлебникова АН, Таранец ТА, Королева ЛП, Кладо-



- ва АЮ, Челюканова МВ, Козлова ЕС. К проблеме лечения базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005;6:4–9.
(Molochkov VA, Snarskaya ES, Polyakov PYu, Afonin AV, Sukhova TE, Romanko YuS, Khlebnikova AN, Taraney TA, Koroleva LP, Klodova AYu, Chelyukanova MV, Kozlova ES. [Treatment of skin basaliomas revisited]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2005;6:4–9. Russian).
17. Молочков АВ, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Акопова КВ, Королева ЛП, Прокофьев АА, Румянцев СА, Алиева ПМ, Романко ЮС, Молочков ВА. Сравнительные результаты эффективности лазероиндуцированной и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;(4):30–6.
(Molochkov AV, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Akopova KV, Koroleva LP, Prokof'ev AA, Rumyantsev SA, Alieva PM, Romanko YuS, Molochkov VA. [Comparison of effectiveness of laser-induced and photodynamic therapy for superficial and micronodular basaliomas]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2012;(4):30–6. Russian).
18. Романко ЮС, Коренев СВ, Попучиев ВВ, Вайсбейн ИЗ, Сухова ТЕ. Основы фотодинамической терапии. Калининград: Страж Балтики; 2010. 136 с.
(Romanko YuS, Korenev SV, Popuchiev VV, Vaysbeyn IZ, Sukhova TE. Principles of photodynamic therapy. Kaliningrad: Strazh Baltiki; 2010. 136 p. Russian).
19. Цыб АФ, Каплан МА, Молочков ВА, Мионов АФ, Романко ЮС, Капинус ВН, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000;(4):4–12.
(Tsyb AF, Kaplan MA, Molochkov VA, Mironov AF, Romanko YuS, Kapinus VN, Sukhova TE, Tret'yakova EI. [Photodynamic therapy for the treatment of solitary and multiple basaliomas]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2000;(4):4–12. Russian).
20. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Фотодинамическая терапия. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. 195 с.
(Tsyb AF, Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV. Photodynamic therapy. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. 195 p. Russian).
21. Ярославцева-Исаева ЕВ, Каплан МА, Романко ЮС, Сокол НИ. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора. Российский биотерапевтический журнал. 2003;2(4):19–22.
(Yaroslavtseva-Isaeva EV, Kaplan MA, Romanko YuS, Sokol NI. [Method of photodynamic therapy of experimental tumor (Sarcoma M-1) with local administration of photosensitizer]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2003;2(4):19–22. Russian).

Photodynamic therapy in patients with different clinical forms of basal cell carcinoma of the skin

Matveeva O.V. • Sukhova T.E. • Tret'yakova E.I.

Matveeva Olesya Vladimirovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education¹

✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation.

Tel.: +7 (926) 206 24 43.

E-mail: mmacosmetology@mail.ru

Sukhova Tat'yana Evgen'evna – MD, PhD, Senior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department²

Tret'yakova Elena Igorevna – MD, PhD, Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department²

Background: Photodynamic therapy is frequently applied for non-invasive destruction of basal cell carcinomas (BCC) of the skin; though, there is lack of evidence for efficacy of the method.

Aim: To assess objective response of BCCs to photodynamic therapy with intralesional administration of photosensitizer Radachlorin in patients with different clinical forms, stages, flow patterns and localization of BCC.

Materials and methods: 45 stage I–II BCCs patients with primary and recurrent solitary (ulcerative, superficial, scleroderma-like and nodular forms) and multiple lesions (predominantly T₁–T₂N₀M₀), with difficult to treat localization and high risk of recurrence were included during the period from March 2004 to March 2007. All patients received one cycle of photodynamic therapy with intralesional Radachlorin (0.5–1 ml/1 cm² tumor surface) and irradiation dose 300 J/cm² (wavelength 662 nm). A primary outcome measure was grade of clinical and cytological lesion regression after three months. Secondary outcome measure was stable clinical and cytological reaction at the

lesion site. In the long-term, lesion recurrence was assessed yearly during 5 years.

Results: Complete regression of BCCs was found in 43 (95.5%) patients and 47 (95.9%) lesions. In 2 (4.5%) patients with partial regression of 2 (4.1%) lesions repeated cycles of photodynamic therapy resulted in complete response. In BCCs T₁N₀M₀, early outcome was independent from the clinical form of the diseases; by contrast, in BCCs T₂N₀M₀, treatment of scleroderma-like BCCs was non-significantly less effective (66.7%) compared to nodular, surface (100% for both) and ulcerative (92.8%) forms. In the long-term, 1 tumor recurrence was observed after 29 months at the site of completely regressed ulcerative lesion.

Conclusion: Photodynamic therapy with intralesional administration of photosensitizer Radachlorin is an effective treatment method for different clinical forms of BCC.

Key words: basal cell carcinoma, photodynamic therapy, intralesional administration of photosensitizer.

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

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



Гель Эгаллохит при проведении лазероиндуцированной термотерапии поверхностной и микронодулярной базалиомы

Третьякова Е.И. • Сухова Т.Е. • Матвеева О.В.

Третьякова Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Сухова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Матвеева Олеся Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования²

✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 206 24 43.
E-mail: mmacosmetology@mail.ru

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

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Актуальность. При базалиоме наиболее часто поражается кожа лица. Именно поэтому достижение хорошего косметологического эффекта наряду с высокой противоопухолевой эффективностью служит важной целью любого вида лечения. Оптимальной тактикой считается предупреждение образования патологических форм рубцевания. Во многих случаях проведение профилактических мероприятий позволяет добиться нормального рубцеобразования даже после инвазивных методов лечения.

Цель – изучение эффективности и безопасности геля Эгаллохит, а также его влияния на процессы рубцеобразования при проведении лазероиндуцированной термотерапии (ЛИТТ) базалиомы.

Материал и методы. В исследовании участвовали 42 больных с поверхностной и микронодулярной базалиомой. Наше внимание привлекла ЛИТТ – новый высокоэффективный и малоинвазивный метод, приводящий к удовлетворительным косметическим результатам. Комплексное лечение включало в себя проведение ЛИТТ (1 или 2 курса) с последующим (в сроки до 30 дней) нанесением на область очага геля Эгаллохит.

Результаты. После 1-го курса ЛИТТ у 41 (97,6%) больного произошло клиническое излечение

базалиомы. У 1 пациента с поверхностной базалиомой был проведен 2-й курс ЛИТТ, после которого было достигнуто клиническое излечение базалиомы.

После эпителизации на месте удаленной опухоли отличные и хорошие косметические результаты наблюдались у 15 (35,7%) и 22 (52,5%) пациентов соответственно, что достоверно чаще, чем удовлетворительный косметический результат – в 5 (11,8%) случаях ($p < 0,05$). В соответствии со шкалой Лайкерта, лечением были весьма удовлетворены 40 (95,2%) пациентов, удовлетворены – 2 (4,8%).

Заключение. Включение геля Эгаллохит в комплексную терапию после проведения ЛИТТ больным с базалиомой позволило приостановить рост соединительной ткани в патологических очагах, способствовало рассасыванию рубцовой ткани, особенно на стадии формирования рубца, выравниванию его поверхности по отношению к окружающей ткани, уменьшению гиперемии, пигментации, увеличению подвижности и податливости окружающих тканей.

Ключевые слова: базалиома, лазероиндуцированная термотерапия, рубец, Эгаллохит.

Базалиома – наиболее частая злокачественная эпителиальная опухоль. Ее доля в общей структуре злокачественных эпителиальных новообразований кожи составляет 45–96,8% [1, 2, 3], а ежегодный прирост частоты заболеваемости достигает 10% [4]. Среди клинко-гистологических форм опухоли наиболее часто встречается нодулярная базалиома – 60–80% [5]; место микронодулярной разновидности хотя и высоко, но менее определено. Поверхностная форма в общей структуре базалиомы составляет 25–30%, инфильтративная – 6% [6].

В связи с тем, что при базалиоме наиболее часто поражается кожа лица, немаловажное значение при любом виде противоопухолевого лечения имеет достижение хорошего косметологического эффекта [2]. Оптимальной тактикой лечения считается предупреждение образования патологических форм рубцевания. Рубцы могут быть поверхностными и глубокими, атрофическими и гипертрофическими. Широкий спектр используемых в настоящее время инвазивных и неинвазивных методов лечения базалиомы, а также подбор адекватной наружной терапии



в период заживления направлены на устранение активного воспаления, стимуляцию клеточной регенерации без образования гиперпластических рубцов и восстановление функций кожи. Эффективность консервативных методов лечения нормотрофических рубцов составляет 10%, гипертрофических – 25% [7].

Процесс роста и развития рубцовой ткани, в том числе после инвазивных методов лечения, представляет собой тонкий механизм межклеточных взаимодействий и влияния ряда веществ, воздействующих на размножение клеток. Этот процесс состоит из множества этапов, которые включают в себя физиологические, биохимические и клеточные биологические реакции. После повреждения кожи в ней начинается активная выработка коллагена, стимулирующего образование соединительной ткани, замещающей дефект. Параллельно в нее начинают вращать новые кровеносные, лимфатические сосуды и нервные волокна. При нормальном развитии процесса рубцовая ткань уменьшается в объеме, становится эластичнее и постепенно приобретает цвет окружающих тканей [8].

К формированию патологических рубцов приводит нарушение корреляции синтеза и распада коллагена. При ускорении генетически детерминированных процессов ацетилирования и избыточном содержании лизилоксидазы, активно участвующей в формировании рубцовой ткани, коллагена продуцируется больше, чем деградирует [9]. Продолжительность клинического течения патологического рубцевания может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. Ведущую роль в патологическом образовании соединительной ткани играют нарушения во взаимоотношениях между фибробластами и макрофагами. Избыточный синтез коллагена фибробластами может быть также связан с повышением активности аргиназы [10] и воздействием на фибробласты медиаторов тучных клеток [11].

Профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития патологических рубцов, позволяют во многих случаях добиться нормального рубцеобразования даже после инвазивных методов лечения.

Наше внимание привлекла лазериндуцированная термотерапия (ЛИТТ) – новый высокоэффективный и малоинвазивный метод лечения базалиомы, обеспечивающий удовлетворительные косметические результаты. Он основан на повышении температуры внутри опухоли, что обеспечивает избирательный перегрев ее тканей, в то время как в окружающей здоровой коже

по мере повышения температуры скорость кровотока и теплоотдача возрастают, что позволяет избежать перегревания. Доказано, что избирательное воздействие температуры на опухоль достигается за счет существенного повышения термочувствительности опухолевых клеток в связи с хронической гипоксией, истощением запасов аденозинтрифосфата, замедлением или нарушением репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты и микротромбозами – явлениями, обусловленными нарушением кровотока [12]. Уже при температуре 42,5 °С наступают необратимые повреждения опухолевых клеток за счет некроза и апоптоза. Противоопухольевый эффект ЛИТТ обусловлен также и другими температуриндуцируемыми и нетемпературными эффектами, в частности, образованием белка теплового шока [12].

Материал и методы

В исследование вошли 42 пациента с поверхностной и микронодулярной базалиомой. В каждом случае диагноз базалиомы устанавливался на основании анамнестических данных, клинической картины, результатов цитологического и гистологического исследований. Всем больным проводилось комплексное обследование, включавшее общие анализы мочи, исследование периферической крови, биохимические анализы крови, электрокардиографию и др. По показаниям пациентов консультировали врачи других специальностей.

Лечение ЛИТТ получали 27 (64,3%) пациентов с поверхностной и 15 (35,7%) – с микронодулярной базалиомой. Из 42 больных с солитарной поверхностной и микронодулярной базалиомой мужчин было 17 (40,5%), женщин – 25 (59,5%), возраст колебался от 36 до 72 лет (в среднем – 55 лет). Из сопутствующих заболеваний были диагностированы гипертоническая болезнь – у 12 (28,6%) пациентов, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения – у 8, хронический бронхит – у 3 (7%), хронический панкреатит – у 6 (14,3%), гипотиреоз – у 3 (7%), сахарный диабет – у 2 (4,8%).

В качестве источника лазерного излучения нами применялся полупроводниковый лазерный аппарат ЛАМИ с длиной волны 1064 нм, мощностью излучения на конце световода 2,5 Вт (регистрационный номер 29/10020203/5212-03, код – ОКП 944420, класс IIА). Для подведения света использовались гибкие кварцевые моноволоконные световоды диаметром 0,6 мм, при необходимости применялся линзовый рассеиватель.

Перед сеансом ЛИТТ мы проводили внутрикожную инфилтративную анестезию области новообразования – 0,5 мл 2% раствора лидокаина. Спустя 5 минут торцевой конец световода подводили к поверхности опухоли на 0,2–0,5 см без непосредственного соприкосновения с поверхностью кожи. Воздействие осуществлялось длительно – от 10 до 30 минут в зависимости от размера очага.

Для профилактики нормального образования рубцов по окончании ЛИТТ базалиомы на очаг наносился гель Эгаллохит (МираксФарма, Россия). Препарат уже зарекомендовал себя с положительной стороны при использовании после ФДТ [8] и лазерохирургического воздействия [7], а также при солнечных и термических повреждениях кожи.

Эгаллохит – комбинированный препарат, действие которого обусловлено свойствами компонентов, входящих в его состав. Так, содержащийся в нем 10% эпигаллокатехин-3-галлат (англ. epigallocatechin gallate – EGCG) тормозит патологический неангиогенез и обладает выраженной ингибирующей активностью в отношении фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов, нейтрализует действие свободных радикалов в здоровых тканях, подавляет активность циклооксигеназы 2-го типа и синтез провоспалительных цитокинов [8]. Эти эффекты влияют на образование рубцов на различных стадиях процесса заживления. Усиленное образование рубцовой ткани, то есть формирование плотных гипертрофических рубцов, предотвращается путем уменьшения воспаления, антипролиферативного и антимитотического действия, торможения усиленной пролиферации фибробластов (угнетение индуцированного фактором роста тромбоцитов (англ. platelet-derived growth factor – PDGF) хемотаксиса дермальных фибробластов человека) и выработки компонентов внеклеточного матрикса (протеогликаны, коллаген) [13, 14].

Эгаллохит вызывает в рубцовой ткани угнетение патологически повышенного синтеза коллагена, однако не оказывает влияния на синтез коллагена клетками нормальной кожи [8]. Кроме того, доказана способность Эгаллохита вызывать угнетение полимеризации коллагена и усиливать распутывание его волокон в препаратах кожи человека [13, 14], что приводит к ослаблению структуры коллагена при лечении свежих рубцов и предупреждает его избыточную полимеризацию. Улучшение эластических свойств рубцовой ткани и торможение спаечного процесса имеют большое клиническое значение, особенно

для рубцов, формирование которых приводит к функциональным нарушениям.

Пациенты наносили гель Эгаллохит на очаги поражения ежедневно 3 раза в сутки. Курс комплексного лечения составлял 30 дней. Косметический результат оценивался через 12 месяцев после лечения по четырехуровневой шкале [15]:

- отличный – отсутствие рубца, атрофии, уплотнения, изменения пигментации, гиперемии по сравнению с прилегающей кожей и/или слабое покраснение;
- хороший – отсутствие рубца, уплотнения; невыраженная атрофия, умеренное покраснение или изменение пигментации по сравнению с прилегающей кожей;
- удовлетворительный – нормотрофический рубец, атрофия и уплотнение;
- неудовлетворительный – гипертрофический рубец, выраженная атрофия и уплотнение тканей.

Для оценки удовлетворенности пациента результатами лечения использовалась семибальная шкала Лайкерта, включающая следующие категории: весьма удовлетворен, удовлетворен, частично удовлетворен, ни то ни другое, частично не удовлетворен, не удовлетворен, чрезвычайно не удовлетворен.

Непосредственные результаты ЛИТТ изучали во время проведения сеанса, по окончании лазерного воздействия и затем ежедневно в течение 1–2 недель после процедуры, в последующем – на 30-е сутки, а также через 3, 6, 12 и 24 месяца.

Результаты и обсуждение

Во время проведения процедуры и сразу после ЛИТТ наблюдались отек, гиперемия, боль и эксудация. Отмечались уплощение новообразования при микронодулярной и сглаживание рельефа при поверхностной форме опухоли. Случаев изъязвления после лечения мы не наблюдали.

Лечение не вызывало изменений общего состояния, гемодинамических сдвигов, нарушений общих и биохимических показателей крови и мочи, обострения сопутствующих заболеваний. Фототоксические реакции после ЛИТТ отсутствовали. Субъективные ощущения (боль, жжение и парестезии) во время проведения ЛИТТ появлялись у 26 (61,9%) пациентов, их интенсивность была незначительной и не требовала дополнительного введения анестетика (кроме внутрикожной инфилтративной анестезии лидокаином). Наличие и выраженность субъективных ощущений не зависели от формы



Косметический результат у больных базалиомой через 12 месяцев после комплексного лечения методом ЛИТТ с применением геля Эгаллохит, n (%)

Форма базалиомы	Косметический результат			
	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Поверхностная	11 (26,2)	14 (33,4)	2 (4,7)	–
Микронодулярная	4 (9,5)	8 (19,1)	3 (7,1)	–
Итого	15 (35,7)	22 (52,5)	5 (11,8)*	–

* p < 0,05 в сравнении с пациентами, достигшими отличного и хорошего косметического результата

(поверхностная или микронодулярная), размера, глубины инвазии и локализации базалиомы.

Корка на поверхности очага поражения формировалась в сроки от 1 до 3 дней (в среднем за $2,15 \pm 0,72$ дня) и отторгалась на 7–30-й день (в среднем за $17,07 \pm 4,39$ дня) после лечения. Полная эпителизация очага происходила в течение 13–30 дней (в среднем за $24,53 \pm 5,44$ дня).

В результате лечения у 41 (97,6%) больного после первого курса ЛИТТ произошло клиническое излечение базалиомы, которое в дальнейшем было подтверждено цитологическим и гистологическим методами исследования. У 1 пациента с поверхностной базалиомой при видимом отсутствии новообразования в цитологическом материале были обнаружены опухолевые клетки, что потребовало проведения второго курса ЛИТТ, после которого было достигнуто клиническое излечение. Рецидивов в сроки от 3 месяцев до 2 лет отмечено не было.

Применение геля Эгаллохит в комплексном лечении базалиомы приводило к значительному уменьшению воспалительных и дистрофических изменений кожи и регрессу начавших формироваться рубцов. У всех 42 больных мы наблюдали исчезновение или уменьшение венчика гиперемии по периферии очагов, уменьшение размеров очагов, явлений индурации, атрофии, а также гипер- и гипопигментации. Парестезии, зуд, болевые ощущения, чувство стянутости кожи в зоне поражения значительно уменьшались, элементы выравнивались с неизменной кожей, эластичность рубца и подвижность тканей увеличивались. Местных и общих побочных реакций при нанесении геля Эгаллохит мы не наблюдали.

После эпителизации на месте бывшей опухоли формировались бледно-розовые округлые рубцы (14 (33,4%) случаев) или участки атрофии (28 (66,6%) случаев), которые спустя 3–12 месяцев утрачивали розоватую окраску, приобретая цвет окружающей кожи; рубцы становились мягкими, не спаянными с подлежащей тканью. Косметический результат через 12 месяцев после ЛИТТ поверхностной и микронодулярной базалиомы отражен в таблице.

Через 12 месяцев после ЛИТТ на месте удаленной опухоли наблюдались преимущественно отличные и хорошие косметические результаты (у 15 (35,7%) и 22 (52,5%) пациентов соответственно), удовлетворительные – достоверно реже (у 5 (11,8%) пациентов, $p < 0,05$). В соответствии со шкалой Лайкерта лечением были весьма удовлетворены 40 (95,2%) больных, удовлетворены – 2 (4,8%).

Заключение

Включение геля Эгаллохит в комплексную терапию больных с базалиомой после проведения ЛИТТ позволило приостановить рост соединительной ткани в патологических очагах, обеспечило рассасывающее воздействие на рубцовую ткань, особенно на стадии формирования рубца, выравнивание его поверхности с окружающей тканью, уменьшение гиперемии, пигментации, рост подвижности и податливости окружающих тканей.

Физиологические процессы в эпидермисе и дерме восстанавливаются медленно, и поскольку гель Эгаллохит – препарат длительного применения, мы рекомендовали пациентам пользоваться им после окончания курса лечения в стационаре по ранее применявшейся схеме – амбулаторно в течение 3–6 месяцев. ☺

Литература (References)

- Сергеев ЮВ, Борисова СВ, Шубина СИ. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базальноклеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 1999;(1):8–12. (Sergeev YuV, Borisova SV, Shubina SI. [Actual problems of practical dermatology: growing disease incidence, improving dispensarization and prevention of basal cell skin cancer]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 1999;(1):8–12. Russian).
- Снарская ЕС, Молочков ВА. Базалиома. М.: Медицина; 2003. 136 с.



- (Snarskaya ES, Molochkov VA. Basal cell carcinoma. Moscow: Meditsina; 2003. 136 p. Russian).
- Roseeuw D, Katsambas AD, Hachem JP. Карцинома базально-клеточная. В: Кацамбас АД, Лотти ТМ, ред. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ; 2008. с. 199–211. (Roseeuw D, Katsambas AD, Hachem JP. Basal cell carcinoma. In: Katsambas AD, Lotti TM, European handbook of dermatological treatments. Moscow: MEDpress-inform; 2008. p. 199–211. Russian).
 - Raasch B. Management of superficial basal cell carcinoma: focus on imiquimod. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:65–75.
 - Молочков ВА, Молочков АВ. Клиническая дерматоонкология. М.: Студия МДВ; 2011. 340 с. (Molochkov VA, Molochkov AV. Clinical Dermato-Oncology. Moscow: Studiya MDV; 2011. 340 p. Russian).
 - Daudén E; BASALE Study Group. Effectiveness and satisfaction with imiquimod for the treatment of superficial basal cell carcinoma in daily dermatological practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(11):1304–10.
 - Ключарева СВ, Нечаева ОС, Курганская ИГ. Патологические рубцы в практике дерматолога: новые возможности терапии препаратом «Галадерм». Вестник эстетической медицины. 2009;8(2):41–9. (Klyuchareva SV, Nechaeva OS, Kurganskaya IG. [Pathological scars in dermatologists & cosmetologist's practice: new Galaderm preparation therapy possibilities]. *Vestnik esteticheskoy meditsiny*. 2009;(2):41–9. Russian).
 - Юсупов АС. Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата (крем галадерм) при проведении фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2008;(4):73–8. (Yusupov AS. [A study of efficacy and safety of epigallocatechin-3-gallate (Galaderm cream) in a photodynamic therapy of basal-cell cancer of the skin]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2008;(4):73–8. Russian).
 - Nemeth AJ. Keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993;19(8):738–46.
 - Li H, Meininger CJ, Hawker JR Jr, Haynes TE, Kepka-Lenhardt D, Mistry SK, Morris SM Jr, Wu G. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(1):E75–82.
 - Lee YS, Vijayasingam S. Mast cells and myofibroblasts in keloid: a light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study. *Ann Acad Med Singapore*. 1995;24(6):902–5.
 - Szasz A, Vincze G. Dose concept of oncological hyperthermia: heat-equation considering the cell destruction. *J Cancer Res Ther*. 2006;2(4):171–81.
 - Zhang Q, Kelly AP, Wang L, French SW, Tang X, Duong HS, Messadi DV, Le AD. Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibit mast cell-stimulated type I collagen expression in keloid fibroblasts via blocking PI-3K/Akt signaling pathways. *J Invest Dermatol*. 2006;126(12):2607–13.
 - Сизов ВМ. О механизме образования патологических рубцов. Клиническая хирургия. 1990;(3):51–4. (Sizov VM. [On the mechanism of pathological scarring]. *Klinicheskaya khirurgiya*. 1990;(3):51–4. Russian).
 - Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, Wong GA, Grob JJ, Varma S, Wolf P. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):17–23.

Egallohit gel in patients with laser-induced thermotherapy of superficial and micronodular basalioma

Tret'yakova E.I. • Sukhova T.E. • Matveeva O.V.

Background: In basalioma, facial skin is frequently affected. Thus, good cosmetological effect of treatment and anti-tumor efficacy are both important. Optimal approach includes prevention of pathological scarring. In many cases, preventive measures ensure normal scarring even after invasive methods of treatment.

Aim: To assess efficacy and safety of Egallohit gel and its effects on scarring in patients with laser-induced thermotherapy (LITT) of basalioma.

Materials and methods: 42 patients with superficial and micronodular basaliomas were included. LITT is a new highly effective and less invasive method providing satisfactory cosmetic results. Comprehensive treatment involved LITT (1 or 2 cycles) with subsequent application of Egallohit gel (up to 30 days after the intervention).

Results: After the first LITT, clinical cure of basalioma was demonstrated in 41 (97.6%) patients. In

one patient with superficial basalioma clinical cure was achieved after the second cycle of LITT.

After epithelization of the tumor site, excellent and good clinical result was observed in 15 (35.7%) and 22 (52.5%) patients, respectively (satisfactory results were found only in 5 cases (11.8%), $p < 0,05$). According to the Likert scale scores, 40 patients (95.2%) were very satisfied and 2 patients (4.8%) were satisfied with the treatment.

Conclusion: Adding Egallohit after LITT in patients with basaliomas resulted in reduction of connective tissue growth in the lesions, promoted scar tissue resolution and surface smoothing (especially during scar formation), inhibited hyperemia and pigmentation and improved elasticity and displaceability of surrounding tissues.

Key words: basalioma, laser-induced thermotherapy, scar, Egallohit.

Tret'yakova Elena Igorevna – MD, PhD, Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Sukhova Tat'yana Evgen'evna – MD, PhD, Senior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Matveeva Olesya Vladimirovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education²

✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation.

Tel.: +7 (926) 206 24 43.

E-mail: mmacosmetology@mail.ru

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Дерматоскопические критерии базалиом различного морфологического строения

Хлебникова А.Н. • Новоселова Н.В.

Хлебникова Альбина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (903) 102 96 96.
 E-mail: alb9696@yandex.ru

Новоселова Наталья Викторовна – аспирантка кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования¹

Актуальность. Базальноклеточный рак кожи (базалиома) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль кожи. В настоящее время наиболее доступным неинвазивным методом исследования опухолей кожи является дерматоскопия. Однако применение этой методики ограничено отсутствием прогностически значимых дерматоскопических критериев, подтверждающих различный морфологический характер роста опухоли.

Цель – определение особенностей дерматоскопической картины при различных гистологических типах базалиомы.

Материал и методы. Исследовано 35 биоптатов, взятых из очагов у больных базальноклеточным раком кожи. Клинически в 18 случаях была диагностирована поверхностная форма базалиомы, в 17 – нодулярная.

Результаты. Сосудистые структуры наблюдались в 100% случаев. При поверхностно-мультицентрическом типе прогностическое значение имело наличие всех типов сосудов, а прогностическая ценность сосудов в виде точек и шпилек составляла 100 и 71,4% соответственно. При

нодулярном типе прогностическое значение имело отсутствие сосудов в виде точек наряду с наличием всех остальных сосудистых структур. При инфильтративном типе положительную прогностическую ценность представляли древовидные, извитые, линейные сосуды и короткие тонкие телеангиэктазии, а также отсутствие сосудов в виде шпилек, запятой, точек и клубочков. При поверхностном мультицентрическом и нодулярном типах чаще всего регистрировали гомогенные зоны белого и розового цвета: 53,8 и 57,1% случаев соответственно. Для инфильтративного типа типичным было отсутствие данного признака ($p < 0,04$).

Заключение. Базалиомы различного гистологического строения имеют особенности при дерматоскопическом исследовании. Наибольшую прогностическую ценность представляют сосудистые структуры.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, дерматоскопия, гистологический тип, поверхностный базальноклеточный рак, нодулярный базальноклеточный рак, инфильтративный базальноклеточный рак.

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости базальноклеточным раком кожи, или базалиомой: ежегодный прирост составляет 3–10% [1]. Обычно базалиому регистрируют у лиц старше 50 лет [2, 3]. Однако описаны случаи развития опухоли и в более раннем возрасте, в том числе в 15–17 лет [4].

Клиническая картина опухоли разнообразна, наиболее часто встречаются различные варианты нодулярной и поверхностной форм [3]. Базальноклеточный рак кожи локализуется преимущественно в области открытых участков

кожного покрова. У 70% больных опухоль возникает в области головы и шеи, реже на туловище и конечностях [5]. Согласно наблюдениям большинства исследователей, «излюбленной» локализацией базалиомы является кожа лица. Так, Т.П. Писклакова отмечала подобную локализацию опухоли в 96,4% случаев [6]. По данным А.Н. Хлебниковой, на коже лица локализовалось 62,1% поверхностных и 73,6% нодулярных базалиом [7].

Учитывая преимущественную локализацию опухоли в косметически значимых зонах, где не всегда возможно проведение инвазивных

диагностических исследований, в частности биопсии, особую актуальность приобретают неинвазивные методы диагностики, позволяющие своевременно заподозрить развитие новообразования. В настоящее время наиболее доступным неинвазивным методом исследования опухолей кожи является дерматоскопия [8]. Этот метод позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований, основываясь на дерматоскопических признаках [8, 9]. Так, отсутствие пигментной сетки, выявляемое при дерматоскопии, отличает базальноклеточный рак от других образований. Для постановки дерматоскопического диагноза базалиомы необходимо обнаружение одного из следующих признаков: наличие патологических сосудов преимущественно древовидного, ветвящегося типа [10, 11]; изъязвление, не связанное с травматизацией; множественные серо-синие глобулы; крупные серо-синие оvoidные гнезда; структуры в форме велосипедного колеса или кленового листа.

Установлено, что дерматоскопические признаки с разной частотой встречаются при определенных клинических формах базалиомы. Так, наличие гомогенных зон белого и розового цвета и сосудов в виде шпилек типично для поверхностной формы, а древовидных сосудов и сине-серых оvoidных гнезд – для нодулярной [12]. Некоторые исследователи отмечали параллели между гистологическим типом базалиомы и особенностями его дерматоскопической картины, а также выделяли признаки, характерные для опухолей, имеющих выраженный инвазивный рост [13]. В этой связи актуальным представляется поиск дерматоскопических критериев, которые бы соотносились с морфологическим типом опухоли и тем самым позволяли бы прогнозировать ее рост, не прибегая к инвазивным диагностическим методикам.

Целью настоящего исследования было определение особенностей дерматоскопической картины при различных гистологических типах базальноклеточного рака кожи.

Материал и методы

Проведен анализ дерматоскопических изображений базалиомы, выполненных при помощи дерматоскопа Heine Delta 20 и цифровой камеры Canon. После дерматоскопического исследования была проведена биопсия очагов. Полученный материал был обработан стандартной процедурой приготовления микроскопических препаратов, окрашен гематоксилином и эозином. Затем устанавливался диагноз с уточнением гистологического варианта.

Исследовано 35 биоптатов, взятых из очагов у больных базальноклеточным раком кожи. Клинически в 18 случаях диагностирована поверхностная форма, в 17 – нодулярная. Наиболее часто опухоль локализовалась в области головы – 18 (51,4%), реже в области туловища – 14 (40%) и конечностей – 3 (8,6%). Давность заболевания составила от 5 месяцев до 7 лет (в среднем $3 \pm 1,6$ года). При гистологическом исследовании поверхностный мультицентрический тип встречался в 13 (37,2%) наблюдениях (рис. 1), нодулярный – в 14 (40%) (рис. 2), инфильтративный – в 8 (22,8%) (рис. 3).

Статистическая обработка данных была выполнена на персональном компьютере с помощью программ Statistica, Microsoft Excel. Для выявления прогностической значимости определяли референтные интервалы и применяли центральный диапазон, охватывающий 95% величин данных.

Результаты и обсуждение

Анализ дерматоскопической картины показал, что наиболее часто среди признаков выявлялись

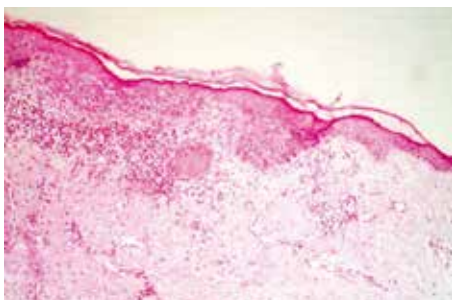


Рис. 1. Базальноклеточный рак. Поверхностный мультицентрический тип. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

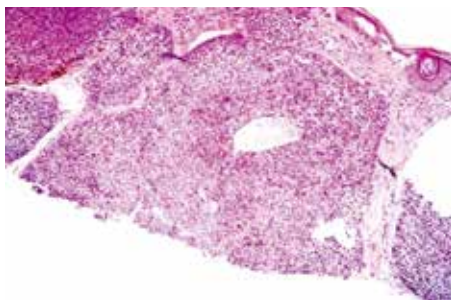


Рис. 2. Базальноклеточный рак. Нодулярный тип. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

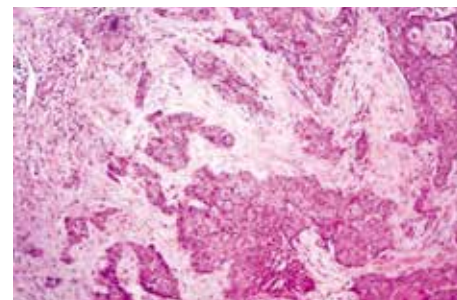


Рис. 3. Базальноклеточный рак. Инфильтративный тип. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$



сосудистые структуры, которые наблюдались в 100% случаев, а также гомогенные зоны белого и красного цвета (45,7%), изъязвления (40%), большие сине-серые овоидные гнезда (22,9%), структуры в виде кленового листа (20%), множественные сине-серые точки (5,7%). Анализ сосудистых структур показал, что они состоят из различных типов сосудов, среди которых встречались древовидные (46,6%), извитые сосуды (37,1%), короткие тонкие телеангиэктазии (20%), сосуды в виде шпилек (20%), сосуды в виде запятой (17,1%), линейные сосуды (17,1%), сосуды в виде точек (11,4%) и клубочков (11,4%) (рис. 4, 5, 6, 7).

В поверхностном мультицентрическом типе базалиомы (см. рис. 5) в 100% случаев при дерматоскопии были выявлены сосудистые структуры. Гомогенные зоны белого и красного цвета были отмечены в 53,8% случаев, изъязвления – в 38,5%, структуры в виде кленового листа – в 30,8%, большие сине-серые овоидные гнезда – в 23,1%, множественные сине-серые точки – в 7,7%. При поверхностном мультицентрическом типе сосудистые структуры были представлены древовидными сосудами (46,2%), сосудами в виде шпилек (38,5%), запятой (30,8%), точек (30,8%), извитыми сосудами (23,1%), короткими тонкими телеангиэктазиями (15,4%), сосудами в виде клубочков (15,4%), линейными сосудами (7,7%). Сосудистые структуры располагались по всему образованию – в центральной и периферической зонах.

При нодулярном типе (см. рис. 6) были выявлены: патология сосудов (100%), гомогенные зоны белого и красного цвета (57,1%), изъязвления (35,7%), большие сине-серые овоидные гнезда (28,6%), структуры в виде кленового листа (14,3%). Среди сосудистых структур обнаружены древовидные (50%), извитые (50%), линейные сосуды (21,4%), короткие тонкие телеангиэктазии (21,4%), сосуды в виде клубочков (14,3%), шпилек (14,3%), запятой (14,3%). Сосудистые структуры располагались преимущественно по периферии образования: в центральной части, как правило, встречались древовидные сосуды.

При инфильтративном типе базальноклеточного рака кожи (см. рис. 7) были обнаружены следующие характерные признаки: патология сосудов (100%), изъязвления (50%), гомогенные зоны белого и красного цвета (12,5%), большие сине-серые овоидные гнезда (12,5%), структуры в виде кленового листа (12,5%), множественные сине-серые точки (12,5%). Сосудистые структуры были представлены древовидными (50%), извитыми (37,5%), линейными сосудами (25%), короткими

тонкими телеангиэктазиями (25%). Эти структуры встречались исключительно по периферии образования, в центральной части опухоли их не было.

Сравнительная оценка встречаемости дерматоскопических признаков в гистологических типах базалиомы показала, что сосуды в виде точек (30,8%, $p=0,02$) были выявлены только в поверхностном мультицентрическом типе. Относительный риск составил 2,43 с доверительным интервалом 1,21–4,89. Структуры в виде кленового листа (30,8%), а также в виде шпилек (38,5%), запятой (30,8%), клубочков (15,4%) чаще встречались при поверхностном мультицентрическом типе. Извитые сосуды (50%), большие сине-серые овоидные гнезда (28,6%) преимущественно обнаруживались при нодулярном типе базалиомы. При инфильтративном типе чаще встречались изъязвления (50%), короткие тонкие телеангиэктазии (25%), линейные сосуды (25%), множественные сине-серые точки (12,5%). В единичном случае при инфильтративном типе были зарегистрированы гомогенные зоны белого и красного цвета (табл. 1).

Анализ прогностической ценности сосудистых структур выявил наличие всех сосудистых образований при поверхностном



Рис. 4. Изъязвления, гомогенные зоны



Рис. 5. Древовидные сосуды; сосуды в виде запятой



Рис. 6. Сосуды в виде шпилек



Рис. 7. Сосуды в виде точек

**Таблица 1.** Сравнительная оценка дерматоскопических признаков при различных гистологических типах базалиомы, n (%)

Дерматоскопический признак	Гистологический тип			p
	поверхностный мультицентрический	нодулярный	инфильтративный	
Гомогенные зоны белого и красного цвета	7 (53,8)	8 (57,1)	1 (12,5)	0,04
Древовидные сосуды	6 (46,2)	7 (50)	4 (50)	1
Сосуды в виде шпилек	5 (38,5)	2 (14,3)	0	0,08
Извитые сосуды	3 (23,1)	7 (50)	3 (37,5)	0,4
Изъязвление	5 (38,5)	5 (35,7)	4 (50)	0,8
Короткие тонкие телеангиэктазии	2 (15,4)	3 (21,4)	2 (25)	0,9
Сосуды в виде запятой	4 (30,8)	2 (14,3)	0	0,2
Сосуды в виде точек	4 (30,8)	0	0	0,02
Линейные сосуды	1 (7,7)	3 (21,4)	2 (25)	0,5
Большие сине-серые овоидные гнезда	3 (23,1)	4 (28,6)	1 (12,5)	0,7
Структуры в виде кленового листа	4 (30,8)	2 (14,3)	1 (12,5)	0,5
Сосуды в виде клубочков	2 (15,4)	2 (14,3)	0	0,5
Множественные сине-серые точки	1 (7,7)	0	1 (12,5)	0,4

Таблица 2. Прогностическая ценность сосудистых структур при различных гистологических типах базалиомы, %

Сосудистая структура	Гистологический тип		
	поверхностный мультицентрический	нодулярный	инфильтративный
Древовидные сосуды	35,3	41,2	23,5
Извитые сосуды	23,1	53,8	23,1
Короткие тонкие телеангиэктазии	28,6	42,9	28,6
Линейные сосуды	16,7	50	33,3
Сосуды в виде шпилек	71,4	28,6	0
Сосуды в виде запятой	66,7	33,3	0
Сосуды в виде точек	100	0	0
Сосуды в виде клубочков	50	50	0

мультицентрическом типе, а при нодулярном типе – отсутствие сосудов в виде точек при наличии всех остальных сосудистых структур (табл. 2). При инфильтративном типе базалиомы положительную прогностическую ценность представляли древовидные, извитые, линейные сосуды и короткие тонкие телеангиэктазии, а также отсутствие сосудов в виде шпилек, запятой, точек и клубочков.

Во всех случаях базальноклеточного рака кожи определялась патология сосудов, причем выявлялись 8 различных вариантов сосудов. Кроме того, мы наблюдали гомогенные зоны белого и красного цвета (45,7%), изъязвления

(40%), большие сине-серые овоидные гнезда (22,9%), структуры в виде кленового листа (20%), множественные сине-серые точки (5,7%).

По данным литературы, для поверхностного мультицентрического типа базалиомы характерно наличие структур в виде кленового листа, коротких тонких телеангиэктазий, изъязвлений, отсутствие древовидных сосудов, больших сине-серых овоидных гнезд. При обнаружении данной комбинации дерматоскопических признаков в 81,9% случаев можно говорить о наличии поверхностного мультицентрического типа базалиомы. Авторами был предложен алгоритм диагностики данного типа базалиомы [8].



В нашем исследовании при поверхностном мультицентрическом типе во всех наблюдениях отмечены сосудистые структуры, в половине – гомогенные зоны белого и красного цвета, в то время как структуры в виде кленового листа и короткие тонкие телеангиэктазии встречались только в 30,8 и 15,4% случаев соответственно. В отличие от исследования A. Lallas и соавт. [9], были также обнаружены древовидные сосуды в 46,2% случаев и большие сине-серые овоидные гнезда в 23,1%. Отметим: при данном гистологическом типе мы наблюдали все разнообразие сосудистых структур. Сосуды в виде точек выявлялись исключительно при поверхностном мультицентрическом типе в 30,8% случаев ($p=0,02$).

При нодулярном типе ранее в половине случаев наблюдали изъязвления и сине-серые овоидные гнезда [8]. По нашим данным, чаще всего обнаруживались гомогенные зоны белого и красного цвета (57,1%), а изъязвления и большие сине-серые овоидные гнезда отмечались в 35,7 и 28,6% случаев соответственно. Кроме того, в 14,3% случаев мы наблюдали структуры в виде кленового листа. Патология сосудов была выявлена во всех нодулярных базалиомах, преобладали древовидные (50%) и извитые (50%) сосуды, все остальные сосудистые структуры встречались значительно реже. Другие исследователи находили в $\frac{3}{4}$ опухолей нодулярного типа только древовидные сосуды [8].

При исследовании различных гистологических типов и дерматоскопических признаков отмечена следующая особенность: по сравнению с другими типами базальноклеточного рака кожи в агрессивных типах обнаружено отсутствие гомогенной зоны розового цвета и сосудов в центральной части опухоли [11]. В подавляющем большинстве случаев (87,5%) мы тоже не определяли гомогенные зоны розового цвета в инфильтративном типе базалиомы, при этом типе наиболее часто встречались патология сосудов и изъязвления (100 и 50% случаев соответственно). Н.Н. Потеев в четверти инфильтративных базалиом находил сине-серые овоидные гнезда [8]. Мы

наблюдали их значительно реже (12,5%) наряду со структурами в виде кленового листа и множественными сине-серыми точками. В нашем исследовании среди сосудистых структур преобладали древовидные сосуды (50%), встречались извитые, линейные сосуды и телеангиэктазии. Другие разновидности сосудов при данном типе базалиомы отмечены не были. Сосудистые структуры локализовались исключительно по периферии, а центральная часть опухоли была свободна, что соответствует данным других исследователей.

Заключение

При проведении дерматоскопического исследования базалиом различного гистологического строения во всех случаях регистрировали сосудистые структуры. При дерматоскопии базалиомы поверхностно-мультицентрического типа сосуды локализовались по всему образованию; прогностическое значение имело наличие всех типов сосудов, а прогностическая ценность сосудов в виде точек и шпилек составляла 100 и 71,4% соответственно. При дерматоскопии нодулярного типа сосуды локализовались преимущественно по периферии образования, в центральной части опухоли регистрировались только древовидные сосуды. Прогностическое значение имело отсутствие сосудов в виде точек наряду с наличием всех остальных сосудистых структур. При исследовании базальноклеточного рака кожи инфильтративного типа сосудистые структуры встречались исключительно по периферии образования, в центральной части опухоли их не отмечали. Положительную прогностическую ценность представляли древовидные, извитые, линейные сосуды и короткие тонкие телеангиэктазии, а также отсутствие сосудов в виде шпилек, запятой, точек и клубочков.

Среди прочих дерматоскопических признаков при поверхностном мультицентрическом и нодулярном типах чаще всего регистрировали гомогенные зоны белого и розового цвета (53,8 и 57,1% случаев соответственно). Для инфильтративного типа типичным было отсутствие данного признака ($p < 0,04$). ©

Литература (References)

1. Волгин ВН, Соколова ТВ. Особенности течения базальноклеточного рака кожи в современных условиях. *Врач.* 2009;(2):6–9. (Volgin VN, Sokolova TV. [Basal cell carcinoma of the skin and its flow phenomena in the modern context]. *Vrach.* 2009;(2):6–9. Russian).
2. Дубенский ВВ, Гармонов АА. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базальноклеточного рака кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2004;6:7–12. (Dubenskiy VV, Garmonov AA. [Current problems of epidemiology, pathogenesis, clinical course, and therapy of basal-cell carcinoma of



- the skin]. Vestnik dermatologii i venerologii. 2004;(6):7–12. Russian).
3. Галил-Оглы ГА, Молочков ВА, Сепреев ЮВ. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех; 2005. 865 с. (Galil-Ogly GA, Molochkov VA, Sergeev YuV. Dermatologic oncology. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2005. 865 p. Russian).
 4. Хлебникова АН. Базальноклеточный рак кожи у молодых. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003;(2):6–8. (Khlebnikova AN. [Basal cell carcinoma of the skin in young patients]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2003;(2):6–8. Russian).
 5. Волгин ВН, Соколова ТВ, Колбина МС, Соколовская АА. Базальноклеточный рак кожи: эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина (часть 1). Вестник дерматологии и венерологии. 2013;(2):6–14. (Volgin VN, Sokolova TV, Kolbina MS, Sokolovskaya AA. [Basalioma: epidemiology, etiology, pathogenesis and clinical picture (part 1)]. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013;(2):6–14. Russian).
 6. Писклакова ТП. Базально-клеточный рак кожи и его классификация. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003;(6):6–7. (Pisklakova TP. [Basal cell carcinoma of the skin: classification]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2003;(6):6–7. Russian).
 7. Хлебникова АН. Особенности клинического течения базальноклеточного рака кожи. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010;(1):44–9. (Khlebnikova AN. [Clinical flow phenomena of basal cell carcinoma of the skin]. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2010;(1):44–9. Russian).
 8. Потекаев НН, ред. Дерматоскопия в клинической практике. Руководство для врачей. М.: МДВ; 2010. 144 с. (Potekaev NN, editor. Dermatoscopy in clinical practice. Clinical guideline. Moscow: MDV; 2010. 144 p. Russian).
 9. Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, Ferrara G, Piana S, Longo C, Moscarella E, Stratigos A, Argenziano G. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):303–11.
 10. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, Avramidis M, DeAmbrosio K, Fargnoli MC, Peris K. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. J Am Acad Dermatol. 2010;62(1):67–75.
 11. Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, Di Cesare A, Fidanza R, Riitano A, Fargnoli MC, Peris K. Vascular patterns in basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(3):358–61.
 12. Хлебникова АН, Новоселова НВ. Особенности дерматоскопической картины различных форм базальноклеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;(1):9–13. (Khlebnikova AN, Novoselova NV. [Dermoscopic features of different types of basal cell carcinoma of the skin]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2014;(1):9–13. Russian).
 13. Pyne J, Sapkota D, Wong JC. Aggressive basal cell carcinoma: dermatoscopy vascular features as clues to the diagnosis. Dermatol Pract Concept. 2012;2(3):203a02.

Dermoscopic diagnostic criteria in different morphological types of basalioma

Khlebnikova A.N. • Novoselova N.V.

Background: Basal cell carcinoma of the skin (BCC, basalioma) is one of the most common malignant skin tumors. Dermoscopy is the most available today method of non-invasive diagnosis of skin tumors. Though, its usability is limited due to absence of prognostic dermoscopic criteria associated with different morphological variants of basalioma.

Aim: To define dermoscopic features of different histological types of BCC.

Materials and methods: 35 biopsy specimens from BCC lesions were evaluated. After clinical examination, superficial basalioma was diagnosed in 18 patients and nodular form in 17 patients.

Results: Vascular structures were detected in 100% of cases. In patients with superficial multicentric type of basalioma, presence of all vascular types was a significant prognostic factor; predictive values of point- and spike-shaped vessels were 100 and 71.4%, respectively. Absence of point-shaped vessels and presence of other vascular types

were associated with the prognosis of nodular basalioma. In patients with infiltrative type of basalioma, dendriform, tortuous and linear vessels in combination with short tiny telangiectases and absence of spike-, comma-, point- or glome-like vessels had positive prognostic value. In patients with superficial multicentric and nodular types of basalioma, homogenous white and rose zones were most prevalent: in 53.8 and 57.1% of cases, respectively. In infiltrative type, this feature was typically absent ($p < 0,04$).

Conclusion: Different morphological types of basaliomas are characterized by different dermoscopic features. Vascular structures are most strongly associated with the prognosis of the disease.

Key words: basal cell carcinoma, dermoscopy, dermoscopic features, morphologic types, superficial basal cell carcinoma, nodular basal cell carcinoma, infiltrative basal cell carcinoma.

Khlebnikova Al'bina Nikolaevna – MD, PhD, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education¹
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
 Tel.: +7 (903) 102 96 96.
 E-mail: alb9696@yandex.ru

Novoselova Natal'ya Viktorovna – Fellow, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Иммунотерапевтический метод лечения больных саркомой Капоши

Карташова М.Г. • Кильдюшевский А.В. • Молочков А.В.

Карташова Мария Геннадиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (903) 766 76 45.
 E-mail: maxa.ka@mail.ru

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

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

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

Цель – разработка новых методов лечения больных саркомой Капоши.

Материал и методы. Представлены данные клинико-иммунологического обследования 20 пациентов с саркомой Капоши (15 – с идиопатическим типом, 5 – с иммуносупрессивным) до и после лечения с применением методики трансляционной клеточной иммунотерапии. Методика заключается в следующем: за 1,5–2 часа до процедуры больные принимали фотосенсибилизатор Аммифурин в дозе 0,6 мг на 1 кг веса. Затем они подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+ по соответствующему протоколу. Клетки выделяли из 2000 мл крови, что в среднем составляло $6,2 \pm 0,8 \times 10^9$ клеток в 100 мл плазмы. Добавляли 100 мл физиологического раствора (NaCl). Гематокрит составлял не более 2%. Клеточную суспензию в течение 90 минут подвергали облучению ультрафиолетовым светом типа А ($\lambda = 320\text{--}400$ нм) на облучателе крови «Юлия» по прилагаемой инструкции, перемещая со скоростью 10–15 мл/мин из одного полимерного контейнера в другой. Затем в клеточную суспензию добавляли 200 мл питательного буферного раствора Intersol (компания

Baxter), предназначенного для длительного (до 7 суток) хранения тромбоцитов, и выдерживали в течение 18–20 часов при температуре 37 °С, постоянно перемешивая в тромбомиксере. Клеточную взвесь реинфузировали больному в течение 30 минут.

Результаты. Анализ иммунологического фенотипа больных саркомой Капоши показал наличие изменений, касающихся преимущественно клеточного звена иммунной системы. После курса трансляционной клеточной иммунотерапии у всех больных отмечено выраженное клиническое улучшение. В сроки наблюдения от 1 года до 5 лет период ремиссии заболевания составил от 5 месяцев до 4 лет (в среднем – 14,8 месяца).

Заключение. Трансляционная клеточная иммунотерапия позволяет добиться положительного клинического эффекта, снизить темпы прогрессирования патологического процесса. Методика может быть рекомендована в качестве адъювантного или альтернативного метода лечения саркомы Капоши.

Ключевые слова: саркома Капоши, трансляционная клеточная иммунотерапия, дендритные клетки.

Саркома Капоши – мультицентричный неопластический процесс, развивающийся из эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, главным образом – дермы. В последнее десятилетие достигнуты серьезные успехи в разрешении проблемы этиопатогенеза саркомы Капоши: доказана роль вируса герпеса человека 8-го типа как

этиологического агента заболевания, описаны некоторые гены этого вируса, обладающие онкогенным потенциалом. Большое значение в развитии саркомы Капоши придается системе цитокинов [1]. В частности, им принадлежит ведущая роль в регуляции межклеточных взаимодействий как в норме, так и при различных патологических процессах (инфекционно-воспалительных,

аутоиммунных, аллергических реакциях), а также в генезе опухолей. Универсальность действия цитокинов связана с их полипептидной природой и участием в формировании регуляторных сигналов для клеток-мишеней при воздействии различных факторов на организм, в том числе на кожу. Процесс обычно начинается с активации цитокинов первой линии реагирования – интерлейкина (ИЛ)-1, фактора некроза опухоли- α , интерферонов, которые в дальнейшем стимулируют каскад других цитокиновых реакций [2]. Важная роль иммунных нарушений в развитии саркомы Капоши позволяет рассматривать состояние иммунного статуса в качестве основного прогностического фактора течения этого заболевания.

Исходя из вышесказанного, сегодня в терапии саркомы Капоши на первый план выдвигаются иммуностропные методы. При этом целью проводимого лечения должно быть не только достижение клинического эффекта, но и восстановление иммунорегуляторных механизмов, осуществляющих противоопухолевый надзор.

Наиболее эффективно и целенаправленно индуцируют противоопухолевый иммунитет дендритные клетки, играющие ключевую роль в запуске и детерминировании типа иммунного ответа. В связи с этим одним из основных и наиболее предпочтительных путей преодоления иммунологической толерантности к опухолевому процессу и реализации протективного иммунного ответа представляется разработка вакцин, активирующих дендритные клетки больного. Такое лечение испытано при целом ряде опухолей: В-клеточной лимфоме, меланоме, раке предстательной железы и др. Однако существующие методы получения дендритных вакцин технически сложны, и такие вакцины не всегда эффективны из-за обилия неизвестных нам опухолевых антигенов. Все это побуждает к поискам более простых методов, позволяющих обеспечить большое количество дендритных клеток, загруженных всеми имеющимися опухолевыми антигенами.

Известно, что незрелые дендритные клетки, в отличие от моноцитов, из которых они получены, способны представлять антигены поглощаемых апоптотических клеток с молекулами 1-го класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) и непосредственно стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты. Подобным способом поглощая опухолевые апоптотические клетки, дендритные клетки могут потенциально способствовать эффективной иммунизации больных даже против неизвестных опухолевых антигенов [3].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 15 больных идиопатическим типом саркомы Капоши и 5 – иммуносупрессивным.

Из 15 больных идиопатическим типом мужчин было 12, женщин – 3 (соотношение 4:1). Больные были в возрасте от 32 до 75 лет (в среднем 59 лет) с продолжительностью заболевания от 4 до 16 лет (в среднем 10 лет); лишь у 1 пациентки давность заболевания составила 30 лет. У 5 больных диагностирована подострая форма заболевания, у 10 – хроническая. В 5 (33%) наблюдениях процесс носил ограниченный характер, в 10 (67%) – распространенный (в 3 случаях с вовлечением слизистых оболочек). У 3 (20%) пациентов патологический процесс был представлен пятнами размером от 2 до 10 см в диаметре, с четкими границами, разнообразными очертаниями, гладкой поверхностью, цветом от красновато-синюшного до темно-бурого; у 7 (47%) – пятнами, узелками и бляшками: папулы имели диаметр от 0,5 до 1 см, четкие границы, округлые очертания, полушаровидную или уплощенную форму, плотноэластическую консистенцию, цвет их варьировал от розового до красновато-синюшного или бурого. Местами папулы сливались в бляшки величиной от 1,5–2 до 5–7 см, плотноэластической консистенции, красно-бурого или темно-вишневого цвета. У 5 (33%) больных на фоне пятнистых и инфильтративных элементов имелись опухолевые узлы диаметром от 2 до 5 см, плотной или плотноэластической консистенции, буровато-красного или черно-синюшного цвета, располагавшиеся изолированно или сливавшиеся в бугристые образования. Изъязвление узлов отмечалось у 2 больных в области нижних конечностей. В результате распада формировались язвы размером от 0,5 до 4 см с резко очерченными краями, кровянисто-гангренозным дном синюшно-багрового цвета. В области язв отмечалась болезненность. В 7 (47%) случаях выявлены признаки лимфостаза стоп и/или голеней.

Из 5 больных иммуносупрессивным типом саркомы Капоши в 4 наблюдениях болезнь развивалась на фоне приема системных кортикостероидных гормонов (у 2 пациентов – по поводу бронхиальной астмы, у 2 – ревматоидного полиартрита), у 1 пациента – на фоне иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Среди больных этой группы было 3 мужчин и 2 женщины в возрасте от 47 до 70 лет (в среднем 57 лет) с продолжительностью заболевания от 2 месяцев до 5 лет. У 2 (40%) больных процесс носил ограниченный характер, у 3 (60%) – распространенный



(в 2 случаях с вовлечением слизистых оболочек). У 2 (40%) пациентов патологический процесс был представлен папулами диаметром от 0,8 до 1 см, с четкими границами, округлыми очертаниями, полушаровидной формы, плотноэластической консистенции, цветом от красновато-синюшного до бурого. У 3 (60%) папулезные элементы сочетались с инфильтрированными пятнами размером от 2,5 до 5 см в диаметре, с четкими границами, гладкой поверхностью, цветом от красновато-синюшного до темно-бурого.

Методика трансляционной клеточной иммунотерапии заключалась в следующем: за 1,5–2 часа до процедуры больной принимал фотосенсибилизатор Аммифуриин в дозе 0,6 мг на 1 кг веса больного. Затем больные подвергались процедуре выделения моноклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+ по соответствующему протоколу. Клетки выделяли из 2000 мл крови, что составляло в среднем $6,2 \pm 0,8 \times 10^9$ клеток в 100 мл плазмы. Добавляли 100 мл физиологического раствора (NaCl). Гематокрит составлял не более 2%. Клеточную суспензию подвергали облучению ультрафиолетовым светом типа А ($\lambda = 320\text{--}400$ нм) на облучателе крови «Юлия» согласно прилагаемой инструкции со скоростью перемещения суспензии 10–15 мл/мин из одного полимерного контейнера в другой. Общее время облучения составляло 90 минут. Затем в клеточную суспензию добавляли 200 мл питательного буферного раствора Intersol (компания Baxter), предназначенного для длительного хранения тромбоцитов (до 7 суток). При постоянном перемешивании в тромбомиксере суспензию выдерживали в течение 18–20 часов при температуре 37 °С. По истечении этого срока клеточную взвесь реинфузировали больному в течение 30 минут. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых 2 раза в неделю*.

Иммунологический статус исследовали в день проведения процедуры и через 3–4 дня после завершения курса лечения. В качестве контрольной группы (референсные значения) использовали данные, полученные в результате обследования в лабораторном отделе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом 20 практически здоровых доноров крови.

Изучались следующие поверхностные антигены: CD3 – пан-Т-клетки, CD4 – общая популяция хелперов, CD8 – цитолитические Т-лимфоциты, CD16 – естественные киллеры, CD20 – общая популяция В-лимфоцитов, CD14 – моноциты, CD38 – активированные лимфоциты, лимфоплазмоциты,

Иммунологические показатели больных саркомой Капоши до и после лечения методом трансляционной клеточной иммуносупрессии

Кластеры дифференцировки	Референсные значения	До лечения	После лечения
CD3	72,2±4,4	64,6±12,2	65,8±9,7
CD4	46,6±7,1	37,3±12,2	37,4±7,9
CD8	23,3±5,2	31,5±8,8	32,6±7,9
CD4/CD8	2,12±0,76	1,3±0,7	1,21±0,69
CD16	13,5±3,1	23,6±9,6	23,9±8,3
CD86/14	17,8±4,19	13,6±5,8	49,4±18,8
CD83/14	1,2±0,3	58,0±22,1	20,2±8,3
CD20	7,2±0,6	6,0±2,6	5,9±1,8
HLA-DR	9,8±0,5	15,5±4,4	13,9±4,3
CD38	30,6±1,5	48,7±16,9	47,1±14,0
CD25	4,2±0,2	15,6±10,2	10,2±5,3

Данные представлены как средние значения (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

HLA-DR – молекула 2-го класса ГКГ, CD25 – рецептор к ИЛ-2, CD83 – маркер дендритных клеток, CD86 – молекула коактивации дендритных клеток. Статистическая обработка результатов проведена по общепринятым методикам с использованием программы Statistica v6.0.

Оценка эффективности трансляционной клеточной иммунотерапии проводилась на основании динамики клинической картины заболевания, продолжительности периода ремиссии, изменения линейных иммунологических маркеров, молекул активации и коактивации.

Результаты и обсуждение

Анализ иммунологического фенотипа больных саркомой Капоши выявил изменения, касающиеся преимущественно клеточного звена иммунной системы (таблица). Количество естественных киллерных лимфоцитов (CD16⁺) у больных саркомой Капоши существенно превышало референсные значения ($23,6 \pm 9,6\%$ против $13,5 \pm 3,1\%$ в норме, $p < 0,05$), что свидетельствует о функциональной активности механизмов системы врожденного иммунного ответа для распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (структур), вируса герпеса 8-го типа толл-подобными рецепторами естественных киллерных клеток.

В системе адаптивного иммунного ответа также были выявлены изменения, касающиеся,

* Патент РФ № 2401671 от 20.10.2010.

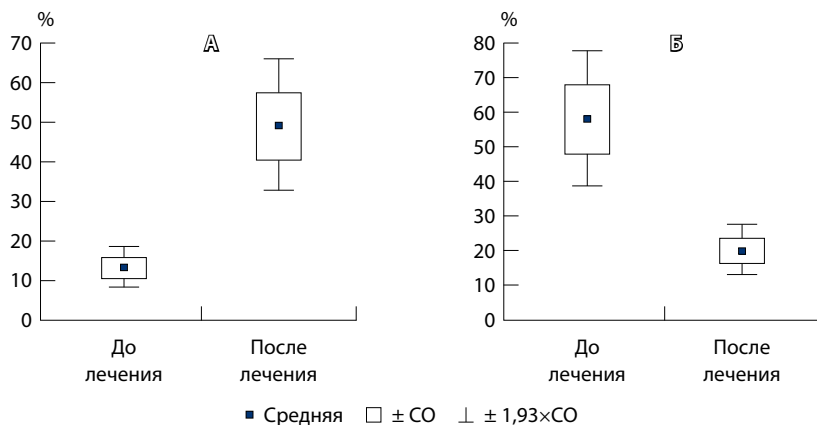


Рис. 1. Сравнительные показатели экспрессии: **А** – CD14⁺ CD86⁺; **Б** – CD14⁺ CD83⁺ у больных саркомой Капоши до и после лечения методом трансляционной клеточной иммунотерапии; данные представлены как средние значения и стандартная ошибка (СО) среднего

с одной стороны, увеличения относительно количества цитолитических Т-лимфоцитов ($31,5 \pm 8,8\%$ при норме $23,3 \pm 5,2\%$, $p < 0,05$), с другой – уменьшения относительного количества хелперной субпопуляции ($37,3 \pm 12,2\%$ при норме $46,6 \pm 7,1\%$, $p < 0,05$). В результате этого происходило существенное снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (CD4/CD8): $1,3 \pm 0,7$ Ед при норме $2,12 \pm 0,76$, $p < 0,05$. Снижение ИРИ может свидетельствовать о наличии иммунодефицитного состояния у больных с признаками выраженного иммуновоспалительного процесса, который сопровождается повышением продукции клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Полученные данные служат доказательством несостоятельности механизмов взаимодействия врожденной неспецифической защиты и адаптивного иммунного ответа, направленного на локализацию, киллинг и элиминацию чужеродного агента в виде вируса герпеса 8-го типа у больных саркомой Капоши.

Изучение фагоцитарной функции моноцитов показало: количество моноцитов, экспрессирующих маркер, ассоциированный с дендритными клетками (CD83), значительно превышало референсные значения ($58,0 \pm 22,1\%$ при норме $1,2 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$), что свидетельствует о присутствии в периферической крови больных саркомой Капоши довольно большого количества зрелых дендритных клеток. Однако коэкспрессия коактивационного антигена CD86⁺ на этих клетках была достоверно ниже референсных показателей, что, в свою очередь, указывает на их слабую иммуногенность и неспособность индуцировать противовирусный иммунный ответ.

Дендритные клетки – самые эффективные антигенпрезентирующие клетки, играющие ключевую роль в индукции и детерминировании типа иммунного ответа [4]. Это обусловлено их уникальными свойствами, наиболее значимое из которых – способность презентации антигенного эпитопа в ассоциации с молекулой ГКГ для специфического распознавания наивными Т-лимфоцитами. Презентация антигенов в отсутствие адекватного количества костимулирующих молекул приводит к формированию анергии – антигенспецифической толерантности [5].

Известно, что при саркоме Капоши вирус герпеса 8-го типа поражает захватившие его дендритные клетки и реплицируется в них. Вирусные пептиды угнетают экспрессию костимуляторных молекул на макрофагах и ингибируют созревание дендритных клеток. Как следствие вместо развития эффективного иммунного ответа наступает негативный исход Т-клеточной активации в виде индукции анергии и апоптоза реактивных Т-клеток. Активированные дендритные клетки продуцируют цитокины, необходимые для активации хелперных Т-лимфоцитов, включая ИЛ-12, который увеличивает иммунологический ответ за счет «направления» Т-клеток по пути дифференцировки их в Т-хелперы 1-го типа (Th1) [6]. При этом стимулированные макрофагами нормальные киллеры секретируют интерферон- γ . Два этих цитокина при совместном действии на наивные Т-клетки определяют их развитие в сторону образования CD4 Т-клеток воспаления (Th1).

Увеличение синтеза CD25 ($15,6 \pm 10,2\%$ при норме $4,2 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$) подтверждает предположение, что саркома Капоши сопровождается смещением цитокинового профиля в сторону роста выработки провоспалительных цитокинов хелперными клетками 1-го типа. Полученные данные не противоречат результатам исследований других авторов [7].

В результате проведения курса трансляционной клеточной иммунотерапии у всех больных отмечено выраженное клиническое улучшение. У пациентов с идиопатическим типом саркомы Капоши снизилась интенсивность окраски большинства очагов поражения; папулезные элементы размером от 0,5 до 0,7 см в диаметре регрессировали с исходом в гиперпигментацию, а размером от 0,8 до 1 см – уменьшились до 0,3–0,5 см и стали плоские; опухолевые узлы уменьшились в 1,5 раза; произошло рубцевание язв; разрешились явления лимфостаза. У пациентов с иммуносупрессивным типом саркомы



Рис. 2. Больной В.: А – до лечения, Б – после лечения, В – через 6 месяцев после лечения

Капоши уменьшилась инфильтрация пятнистых элементов, на месте большинства из них осталась гиперпигментация; папулы упустились и в большинстве случаев сократились в диаметре, некоторые полностью регрессировали. Во всех случаях переносимость такого лечения была удовлетворительной, побочных эффектов не зарегистрировано. В сроки наблюдения от 1 года до 6 лет период ремиссии заболевания составил от 5 месяцев до 4 лет (в среднем 14,8 месяца).

При повторном проведении иммунофенотипического обследования больных саркомой Капоши после завершения курса трансляционной клеточной иммунотерапии отмечено уменьшение относительного количества нефункциональных (слабоиммуногенных) дендритных клеток, имеющих фенотип $CD14^+ CD83^+ CD86^-$ (с $58,0 \pm 22,1\%$ до $20,2 \pm 8,3\%$, $p < 0,05$), и увеличение присутствия на этих клетках коактивационной молекулы $CD86$, обеспечивающей второй сигнальный путь активации Т-клеточного рецептора (с $13,6 \pm 5,8\%$ до $49,4 \pm 18,8\%$, $p < 0,05$) (рис. 1).

Описанное наблюдение свидетельствует о том, что в процессе трансляционной клеточной иммунотерапии нефункциональные дендритные клетки, наполненные вирусными эпитопами, обладают наименьшей жизнеспособностью и в первую очередь склонны к индукции механизмов апоптоза под влиянием внешних провоцирующих факторов, особенно таких, как активированные под воздействием ультрафиолетового света молекулы 8-метоксипсоралена. В результате апоптоза накапливается большое количество везикул, содержащих антигенные (вирусные) эпитопы в контексте с молекулами ГКГ, то есть в иммуногенной форме. Последующий захват этих везикул ранними дендритными клетками во время инкубационного периода переводит их в полноценные дендритные антигенпрезентирующие клетки с высокой экспрессией молекул

коактивации ($CD86$). Введение таких клеток в сосудистое русло больного способно в дальнейшем индуцировать адекватные процессы иммунологической защиты против вирусной репликации. Это подтверждает выраженная положительная динамика клинического состояния больных саркомой Капоши в результате лечения методом трансляционной клеточной иммунотерапии.

Ниже приводятся клинические примеры эффективности трансляционной клеточной иммунотерапии при идиопатическом и иммуносупрессивном типах саркомы Капоши.

Наблюдение 1

Больной В. 75 лет поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) 14.05.07 с жалобами на высыпания в области нижних конечностей, сопровождающиеся болью. Болен с мая 2003 г., когда на коже стоп и задней поверхности правого бедра впервые заметил симметрично расположенные пятна темно-фиолетового цвета. В январе 2005 г. был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ, где было проведено гистологическое исследование очага поражения в области бедра.

Гистологически – «старый» пятнистый элемент саркомы Капоши. По этому поводу получал лечение: проспидия хлорид (Проспидин) внутримышечно по 0,1 г, свечи интерферон альфа-2b (Виферон) ректально по 3 000 000 МЕ 2 раза в день (на курс – 60 000 000 МЕ), наружно – мазь мометазон (Элоком) и компрессы с 30% диметилсульфоксидом. На фоне проводимой терапии уменьшилась степень окраски элементов. Однако на суммарной дозе проспидия хлорида 1,8 г развилась аллергическая реакция, вследствие чего препарат был отменен. С того времени 2 раза в год больной получал иммунокорректирующую терапию препаратами интерферона альфа-2b (Виферон, Реаферон).

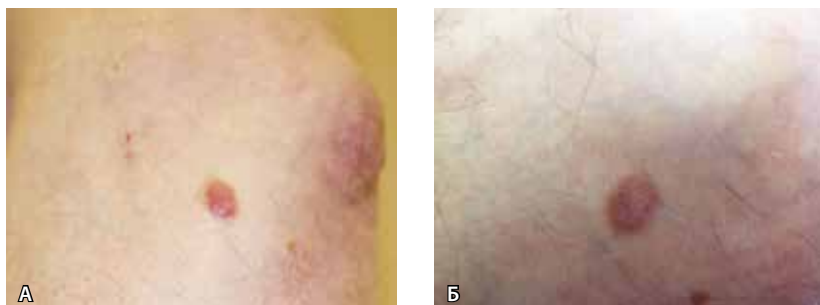


Рис. 3. Больной К. Бляшка на правом предплечье: **А** – до лечения, **Б** – после лечения

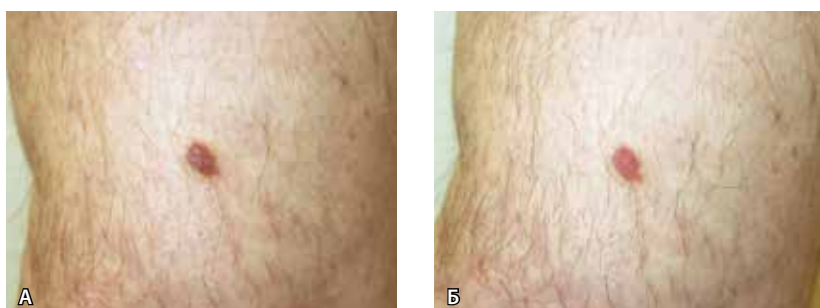


Рис. 4. Больной К. Папулезный элемент саркомы Капоши на задней поверхности левого бедра: **А** – до лечения, **Б** – после лечения

В начале апреля 2007 г. больной отметил рост узловых элементов на боковой поверхности правого бедра, появление боли. 14.05.07 больной был госпитализирован в МОНИКИ.

При поступлении: процесс распространенный. В области стоп – пятна синюшно-фиолетового цвета размером до 4–5 см; на задней поверхности голени, бедра правой нижней конечности – множественные пятна округлых очертаний от светло- до темно-коричневого цвета, до 4 см в диаметре; рассеянные папулы до 1 см в диаметре от темно-фиолетового до бурого цвета, с четкими границами, блестящей поверхностью; на заднебоковой поверхности правого бедра – очаг, состоящий из 3 сгруппированных узлов диаметром от 1,2 до 1,7 см, средний узел высотой 2 см с геморрагической коркой на поверхности. Узлы имеют четкие границы, округлые очертания, синюшно-фиолетовый цвет, плотноэластическую консистенцию и располагаются на фоне пятна темно-синюшного цвета размером 5 × 3 см (рис. 2а).

При обследовании: общеклинические анализы крови и мочи в пределах нормы.

Диагноз: саркома Капоши, идиопатический тип.

Лечение: проведено 4 сеанса трансляционной клеточной иммунотерапии, наружно применялась мазь мометазон (Элоком), компрессы с 30% диметилсульфоксидом (Димексид) 2 раза в день.

На фоне лечения наступило значительное улучшение: в области бедра 1 узел разрешился полностью,

остались 2 значительно уплощившихся узла до 0,3–0,4 см в диаметре. Пятнистые и папулезные элементы разрешились с исходом в гиперпигментацию (рис. 2б). Процесс полностью регрессировал в срок до 6 месяцев (рис. 2в). Рецидив заболевания отсутствует в течение 6 лет.

Наблюдение 2

Больной К. 54 лет поступил в отделение дерматоневрологии и дерматоонкологии МОНИКИ 14.06.11 с жалобами на высыпания на коже туловища и конечностей. В сентябре 2010 г. в связи с нарастающей хронической почечной недостаточностью больному выполнена трансплантация почки. После пересадки была назначена иммуносупрессивная терапия: такролимус (Програф) 8 мг, микофенолата мофетил (Майсепт) 500 мг, преднизолон 40 мг. В апреле 2011 г. (через 7 месяцев после трансплантации) на коже левого плеча появился узелок вишневого цвета. За 2 месяца патологический процесс распространился на кожу нижних конечностей и туловища.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, в легких дыхание везикулярное, тоны сердца ритмичные, пульс 76 уд/мин, артериальное давление 130/80 мм рт. ст., живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. В области верхних конечностей (предплечье, нижняя треть плеча), нижних конечностей (бедра) – рассеянные единичные полушаровидные папулы размером от 0,8 до 1 см в диаметре, с четкими границами, цветом от темно-бурого до фиолетового, гладкой поверхностью, местами сливающимися в бляшки до 2 см; на боковой поверхности туловища справа – 2 папулезных элемента до 0,8 см в диаметре, буро-розового цвета, полушаровидные, с четкими границами и гладкой поверхностью (рис. 3а и 4а). Слизистые свободны от высыпаний. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

При обследовании: биохимический анализ крови, общие анализы крови и мочи – в пределах нормы; проба Реберга показала увеличение креатинина сыворотки до 130 мкмоль/л (референсные значения – 53–97 мкмоль/л); функция почечного аллотрансплантата удовлетворительная: диурез до 2000 мл/сут, креатинин в моче – 8 ммоль/л, клубочковая фильтрация – 83,6 мл/мин. Антитела класса G к вирусу герпеса человека 8-го типа – анализ положительный.

Гистологическое исследование с патологического очага: саркома Капоши, пятнисто-инfiltrативная стадия. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: данных за очаговое поражение паренхиматозных органов не выявлено.

Диагноз: на основании анамнестических данных, клинической картины и результатов гистологического



исследования больному был установлен диагноз «саркома Капоши, иммуносупрессивный тип».

Лечение: проведено 3 сеанса трансляционной клеточной иммунотерапии, наружно – мазь мометазон (Элоком) и компрессы с 30% диметилсульфоксидом (Димексид) 2 раза в день. В результате лечения уменьшилась интенсивность окраски элементов, папулы сократились с 1 до 0,6 см в диаметре, бляшки упустились (рис. 3б и 4б).

Через 1 месяц после лечения отмечался дальнейший регресс элементов. На месте некоторых из них остались гиперпигментированные пятна. Новых

элементов нет. Через 8 месяцев после лечения папулы и бляшки регрессировали полностью, оставив после себя пигментацию. В сроки наблюдения до 2 лет рецидива заболевания нет.

Таким образом, благодаря индукции процессов противоопухолевого иммунологического надзора трансляционная клеточная иммунотерапия является эффективным методом лечения саркомы Капоши, что подтверждено нашим опытом применения новой иммунологической стратегии лечения больных иммуносупрессивной и идиопатической формами саркомы Капоши. ☺

Литература (References)

1. Молочков АВ, Казанцева ИА, Гурцевич ВЭ. Саркома Капоши. М.: БИНОМ; 2000. 144 с. (Molochkov AV, Kazantseva IA, Gurtsevich VE. Kaposi's sarcoma. Moscow: BINOM; 2000. 144 p. Russian).
2. Luger TA, Schwarz T, Krutmann J, Köck A, Urbanski A, Kirnbauer R. Cytokines and the skin. *Curr Probl Dermatol.* 1990;19:35–49.
3. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, Карзанов ОВ, Молочкова ЮВ, Якубовская ЕС. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 151 с. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV, Karzanov OV, Molochkova YuV, Yakubovskaya ES. Photopheresis in dermatovenereology. Moscow: BINOM; 2014. 151 p. Russian).
4. Timmerman JM, Levy R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Annu Rev Med.* 1999;50:507–29.
5. Aichele P, Brduscha-Riem K, Zinkernagel RM, Hengartner H, Pircher H. T cell priming versus T cell tolerance induced by synthetic peptides. *J Exp Med.* 1995;182(1):261–6.
6. Потекаев НС, Паньшин ГА, Теплюк НП, Арсентьев НС, Вертиева ЕЮ, Махов ГИ, Сизова ЕС, Пауков ВС, Карташова МГ. Саркома Капоши: патогенез и основы терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;(3):9–13. (Potekaev NS, Pan'shin GA, Teplyuk NP, Arsent'ev NS, Vertieva EYu, Makhov GI, Sizova ES, Paukov VS, Kartashova MG. [Kaposi's sarcoma: Pathogenesis and basic therapy]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2013;(3):9–13. Russian).
7. Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol.* 2000;74:181–273.

Immunotherapeutic method for treatment of Kaposi's sarcoma

Kartashova M.G. • Kil'dyushevskiy A.V. • Molochkov A.V.

Kartashova Mariya Gennadiyevna – PhD, Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (903) 766 76 45.
E-mail: maxa.ka@mail.ru

Kil'dyushevskiy Aleksandr

Vadimovich – MD, PhD, Professor, Leading Research Associate, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Molochkov Anton Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications¹

Aim: To develop a new treatment method for Kaposi's sarcoma.

Materials and methods: 20 patients with Kaposi's sarcoma (15 patients with idiopathic and 5 patients with immunosuppressive type) underwent clinical and immunological examination before and after translational cell immunotherapy. Method of translational cell immunotherapy involved administration of photosensitizer Ammifurin 0.6 mg/kg 1.5–2 hours before the procedure of intermittent flow separation of mononuclear cells using Haemonetics MCS+ blood cells separator and corresponding protocol. After separation of cells from 2000 ml blood, mean cell count was $6.2 \pm 0.8 \times 10^9$ cells per 100 ml plasma. 100 ml of normal saline was added to provide hematocrit value 2% or less. Cell suspension was exposed to UVA-radiation ($\lambda = 320\text{--}400$ nm) using blood irradiator Julia (10–15 ml/min) during 90 minutes. Then, 200 ml of nutrient buffer solution Intersol (Baxter)

for long-term storage of platelets was added to cell suspension; reaction mixture was incubated at 37 °C during 18–20 hours under constant stirring in thrombomixer, then re-infused during 30 minutes.

Results: Analysis of immunological phenotype of patients with Kaposi's sarcoma demonstrated alterations predominantly in cell immunity. After the cycle of translational cell therapy, dramatic clinical improvement was observed in all patients. After 1–5 years of follow-up, remission duration was 5 months – 4 years (mean value – 14.8 months).

Conclusion: Translational cell immunotherapy produced good clinical effects and slowed down disease progression. Thus, it can be recommended for adjuvant or alternative treatment of Kaposi's sarcoma.

Key words: Kaposi's sarcoma, translational cell immunotherapy, dendritic cells.

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



Никотинамид в комплексной терапии крупнобляшечного парапсориаза и ранних стадий Т-клеточных злокачественных лимфом

Хамаганова И.В. • Померанцев О.Н. • Новожилова О.Л. • Митрошина В.П. • Швец О.И.

Хамаганова Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования¹

Померанцев Олег Николаевич – канд. мед. наук, заведующий филиалом «Вешняковский»², доцент кафедры клинической микологии и дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников³

Новожилова Ольга Леонидовна – заведующая отделом оказания специализированной помощи филиала «Вешняковский»²

Митрошина Виктория Петровна – врач-дерматолог филиала «Щелковский»²

✉ 107241, г. Москва, ул. Амурская, 25/1, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 462 18 14.

E-mail: viktoriya_mitroshina@mail.ru

Швец Ольга Игоревна – врач-дерматолог филиала «Центральный»²

Цель – изучение терапевтической эффективности никотинамида при лечении больных с ранними стадиями Т-клеточных злокачественных лимфом и крупнобляшечным парапсориазом.

Материал и методы. Проведено лечение 12 пациентов с эритематозной стадией грибовидного микоза и 14 – с крупнобляшечным парапсориазом. Никотинамид назначали по 15 мг 2 раза в день в течение 2 недель. Курсы повторяли 4–5 раз в год. Одновременно проводилась местная терапия.

Результаты. Выявлены высокий терапевтический эффект и хорошая переносимость никотинамида при ранней стадии грибовидного

микоза и крупнобляшечном парапсориазе. Стойкая ремиссия была достигнута у 1 пациентки с Т-клеточной злокачественной лимфомой и у 12 – с крупнобляшечным парапсориазом; значительное улучшение состояния – у 8 и 2 соответственно.

Заключение. Наши наблюдения позволяют рекомендовать никотинамид для практического применения в комплексной терапии крупнобляшечного парапсориаза и ранних стадий Т-клеточных злокачественных лимфом.

Ключевые слова: Т-клеточные злокачественные лимфомы, крупнобляшечный парапсориаз, никотинамид.

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 17, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

В дерматологической практике сохраняется актуальность проблемы лечения ранних форм Т-клеточных злокачественных лимфом кожи (ТЗЛК) и крупнобляшечного парапсориаза, который иногда является предшественником ТЗЛК [1, 2, 3]. Известно, что применение химиотерапии чаще приводит к более серьезным осложнениям, чем к значимому терапевтическому эффекту [4]. Согласно современным представлениям, на ранней стадии ТЗЛК терапия может быть ограничена наружными препаратами [5].

Ранее никотиновая кислота и никотинамид применялись при крупнобляшечном

парапсориазе для улучшения микроциркуляции. В последние годы эти препараты используются в терапии лимфом. В отличие от никотиновой кислоты никотинамид не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, при его применении отсутствуют покраснения кожных покровов и ощущения приливов крови к голове. Никотинамид рассматривается как средство, восстанавливающее дезоксирибонуклеиновую кислоту после ультрафиолетового облучения, а также энергообмен в клетках после воздействия мышьяком. Никотинамид применяется в терапии лимфом как средство, предупреждающее озлокачествление [6, 7]. Его использование



противопоказано при ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии.

Целью нашего исследования было изучение терапевтического эффекта никотинамида при лечении больных с ТЗЛК и крупнобляшечным параспориозом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 26 пациентов: у 12 из них диагностирована эритематозная стадия грибвидного микоза (наиболее распространенная ТЗЛК), у 14 – крупнобляшечный параспориоз.

У больных с грибвидным микозом в клинической картине был выражен полиморфизм. На туловище, разгибательных поверхностях конечностей локализовались желтовато-розовые или синюшно-багровые пятна от 2 до 18 см в диаметре. Они отличались легким сероватым шелушением и сопровождалась сильным зудом, который может предшествовать высыпаниям. У 9 пациентов отмечено небольшое увеличение лимфатических узлов, самостоятельно не замеченное.

У пациентов с крупнобляшечным параспориозом наблюдались высыпания на внутренней поверхности предплечий, плеч, бедер, в области живота, на боковых поверхностях туловища. Высыпания были представлены крупными пятнами, незначительно инфильтрированными бляшками размером от 3 до 10 см в диаметре. Цвет очагов – преимущественно красновато-коричневый, границы нечеткие, очертания округлые либо овальные. Субъективные ощущения отсутствовали.

Оценка эффективности терапии зависела от динамики кожного процесса:

- полное разрешение процесса – стойкая ремиссия, отсутствие обострений ТЗЛК или признаков трансформации бляшечного псориаза в ТЗЛК в течение 6 месяцев;
- значительное улучшение – отсутствие свежих высыпаний, уменьшение размеров лимфатических узлов, значительное сокращение или исчезновение их роста;
- улучшение – отсутствие свежих высыпаний, некоторое уменьшение зуда;
- без эффекта – отсутствие положительной динамики процесса после проведенной терапии;
- экзacerbация – ухудшение состояния на фоне терапии при воздействии стресса или причинно-значимого фактора.

Тактика ведения пациентов с ТЗЛК или крупнобляшечным параспориозом строилась

по принципу постоянного лечения на фоне динамического наблюдения. Общая терапия включала никотинамид 15 мг 2 раза в день в течение 2 недель (курсы повторялись 4–5 раз в год). Препарат не применяли при наличии хронической ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии. При усилении зуда местно назначали клобетазол в виде крема или мази 1–2 раза в день в течение 7–14 дней с последующим переходом на увлажняющие и смягчающие наружные средства. При необходимости через 5–14 дней наружной нестероидной терапии назначали соответствующую лекарственную форму метилпреднизолона ацепоната (эмульсию – на лицо, крем – на шею и предплечья, мазь – на другие участки) длительностью до 21 дня. Далее – по достижении стабилизации процесса – использовали увлажняющие, смягчающие наружные средства, а в отсутствие эффекта либо при недостаточно высоком терапевтическом эффекте назначали гидрокортизона бутират, который применяли не более 10 дней.

Пациентам предлагали придерживаться строгой гипоаллергенной диеты с достаточным количеством животного белка. Курильщикам было рекомендовано по возможности прекратить или ограничить курение.

Результаты и обсуждение

Все пациенты переносили лечение хорошо, побочных реакций и нежелательных эффектов не зарегистрировано. В течение 1 года последующего наблюдения ни в одном случае гистологическая картина не менялась, не отмечено ухудшения лабораторных показателей. После проведенного лечения были получены следующие результаты:

- стойкая ремиссия была достигнута у 1 пациентки с ТЗЛК и у 12 – с крупнобляшечным параспориозом;
- значительное улучшение состояния – у 8 пациентов с ТЗЛК и у 2 с крупнобляшечным параспориозом;
- улучшение отмечено у 1 пациента;
- отсутствие эффекта – у 1 больного;
- экзacerbация процесса зафиксирована у 1 пациента, которому в дальнейшем была проведена фототерапия узкополновыми лучами с длиной волны 311 нм.

Наши наблюдения свидетельствуют о довольно высоком терапевтическом эффекте и хорошей переносимости никотинамида. Препарат нормализует микроциркуляцию и обладает противоопухолевым свойством, что особенно важно при ранних стадиях ТЗЛК и крупнобляшечного



парапсориаза. Наблюдение за пациентами в течение 1 года не выявило каких-либо клинических, гистологических, лабораторных признаков ухудшения состояния.

Заключение

Полученные результаты использования никотиноамида в комплексной терапии ТЗЛК

и крупнобляшечного парапсориаза позволяют рекомендовать препарат для практического применения. Перспективным представляется его дальнейшее изучение. ☺

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.

Литература (References)

1. Потехаев НС, Виноградова ЮЕ, Потехаев СН. Грибовидный микоз. В: Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, Иванов ОЛ, ред. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. с. 955–65. (Potekaev NS, Vinogradova YuE, Potekaev SN. Mucosis fungoides. In: Skripkin YuK, Butov YuS, Ivanov OL, editors. Dermatovenereology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. p. 955–65. Russian).
2. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Ермилова АИ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении Т-клеточных злокачественных лимфом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005;(4):33–8. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Ermilova AI. [Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of malignant cutaneous T-cell lymphomas]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2005;(4):33–8. Russian).
3. Молочков АВ, Ковригина АМ, Кильдюшевский АВ, Караулов АВ. Лимфома кожи. М.: БИНОМ; 2012. 184 с. (Molochkov AV, Kovrigina AM, Kil'dyushevskiy AV, Karaulov AV. Cutaneous lymphomas. Moscow: BINOM; 2012. 184 p. Russian).
4. Разнатовский КИ, Родионов АН, Скрек СВ. Организация оказания медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи на современном этапе. Клиническая дерматология и венерология. 2012;(1):4–8. (Raznatovskiy KI, Rodionov AN, Skrek SV. [Organization of health care delivery to the patients presenting with primary cutaneous lymphoma in the modern period]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2012;(1):4–8. Russian).
5. Kaplan JB, Guitart J, Giles FJ. Targeted therapies for cutaneous T-cell lymphomas. Expert Rev Hematol. 2014;7(4):481–93.
6. Damian D, Thomson B, Kim B, Halliday G. Nicotinamide for skin cancer chemoprevention: enhancement of DNA repair after ultraviolet and arsenic exposure by replenishing cellular energy. Brit J Dermatol. 2014;171 Suppl 4: 1–76.
7. Damian D, Kim B, Thomson B, Halliday G. Nicotinamide replenishes cellular energy and enhances DNA repair in UV-irradiated human melanocytes and keratinocytes. J Invest Dermatol. 2014;134 Suppl 2:S83.

Nicotinamide in complex treatment of large-plaque parapsoriasis and early stages of malignant T-cell skin lymphomas

Khamaganova I.V. • Pomerantsev O.N. • Novozhilova O.L. • Mitroshina V.P. • Shvets O.I.

Aim: To assess clinical efficacy of nicotinamide in the treatment of patients with early stages of malignant T-cell skin lymphomas and large-plaque parapsoriasis.

Materials and methods: 12 patients with erythematous stage of mycosis fungoides and 14 patients with large-plaque parapsoriasis were treated by nicotinamide 15 mg twice daily during 2 weeks. Treatment cycles were repeated 4–5 times per year; topical therapy was also administrated.

Results: Nicotinamide demonstrated high therapeutic effect and good tolerability in patients with

early stage of mycosis fungoides and large-plaque parapsoriasis. Stable remission was achieved in 1 woman with malignant T-cell lymphoma and 12 patients with large-plaque parapsoriasis; significant clinical improvement was shown in 8 and 12 patients, respectively.

Conclusion: Thus, nicotinamide is recommended for comprehensive treatment of large-plaque parapsoriasis and early stages of mycosis fungoides.

Key words: malignant T-cell skin lymphomas, large-plaque parapsoriasis, nicotinamide.

Khamaganova Irina Vladimirovna – MD, PhD, Professor, Dermatovenereology and Cosmetology Department, Postgraduate Medical School¹

Pomerantsev Oleg Nikolaevich – MD, PhD, the Head of Veshnyakovsky Branch², Associate Professor, Clinical Mycology and Dermatovenereology Department³

Novozhilova Ol'ga Leonidovna – the Chief of the Department of Specialized Care, Veshnyakovsky Branch²

Mitroshina Viktoriya Petrovna – Dermatologist, Shchelkovsky Branch²

✉ 25/1 Amurskaya ul., Moscow, 107241, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 462 18 14.

E-mail: viktoriya_mitroshina@mail.ru

Shvets Ol'ga Igorevna – Dermatologist, Central Branch²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation

² Moscow Research and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17 Leninskiy prospect, Moscow, 119071, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6 Mikluho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation



Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза (описание случаев)

Кильдюшевский А.В. • Карзанов О.В. • Александрова Н.М.

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

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Александрова Надежда Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

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

Цель – оценить клиническую эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) в лечении редких типов лимфом – лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза.

Материал и методы. Представлены 2 клинических случая лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза у пациентов, получавших лечение методом ЭФХТ. Сроки наблюдения составили 9 и 12 лет.

Методика ЭФХТ заключается в следующем: за 1,5–2 часа до процедуры больные принимали фотосенсибилизатор 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг на 1 кг массы тела. Затем они подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+ по соответствующему протоколу. Клеточную суспензию в течение 30 минут подвергали облучению ультрафиолетовым светом типа А ($\lambda=320\text{--}400$ нм)

на облучателе крови «Юлия» по прилагаемой инструкции со скоростью 10–15 мл/мин и реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день.

Результаты. Положительный эффект в виде регресса высыпаний был получен у обоих больных после 3 курсов ЭФХТ. В последующем пациенты получали поддерживающие курсы ЭФХТ 2–3 раза в год.

Заключение. На примере 2 пациентов, наблюдавшихся в течение 9 и 12 лет, продемонстрирована высокая клиническая эффективность ЭФХТ в лечении лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза.

Ключевые слова: лимфома, лимфоматоидный папулез, фолликулотропный вариант грибовидного микоза, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез.

Лимфома кожи обычно представляет собой клональную пролиферацию озлокачествленных Т- и В-лимфоцитов и лишь изредка – естественных киллеров или плазматических дендритных клеток [1]. Данная патология включает группу гетерогенных заболеваний, в основе которых лежат лимфопролиферативные процессы, вызванные проникающими в кожу клональными лимфоцитами. Процесс начинается в коже и по мере прогрессирования вовлекает лимфатические узлы, периферическую кровь, внутренние органы. Самым распространенным заболеванием среди Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК) является грибовидный микоз (70–93%); остальные формы встречаются значительно реже [2, 3, 4]. Если лечение грибовидного микоза не вызывает затруднений, то при редких формах ТКЛК все еще возникает много вопросов.

Экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ, фотоферез) – метод, основанный на сочетании лейкафереза с облучением ультрафиолетовым светом типа А предварительно сенсibilизированных 8-метоксипсораленом лимфоцитов. Метод был предложен R.L. Edelson в 1987 г. для лечения ТКЛК [5]. Сегодня ЭФХТ используют также для лечения пациентов с эритродермической формой грибовидного микоза и синдромом Сезари [6]. У нас также есть опыт успешного применения ЭФХТ у больных ТКЛК [6, 7, 8].

Механизм положительного клинического эффекта ЭФХТ долгое время оставался невыясненным, пока не была уточнена роль дендритных клеток. В настоящее время известно, что в ходе ЭФХТ происходит не только индукция запрограммированной гибели опухолевых клеток, но и активация моноцитов с их трансформацией в агрессивные фагоцитарные незрелые дендритные клетки [6, 7, 9]. С индуцированными процессами апоптоза незрелые дендритные клетки вместе с большим количеством опухолевых клеток возвращаются в организм пациента, где они могут взаимодействовать между собой, что способствует наступлению клинической ремиссии заболевания.

Мы использовали ЭФХТ в комплексном лечении редких разновидностей лимфом кожи: фолликулотропного варианта грибовидного микоза и лимфоматоидного папулеза. Методика ЭФХТ заключалась в следующем: за 1,5–2 часа до фотофереза больные принимали 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг. Затем они подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Haemonetics MCS+ по

протоколу. Клетки выделяли из 2000 мл крови, что составляло в среднем $6,2 \pm 0,8 \times 10^9$ клеток в 100 мл плазмы. Добавляли 100 мл физиологического раствора (NaCl). Гематокрит составлял не более 2%. Клеточную суспензию согласно прилагаемой инструкции в течение 30 минут подвергали облучению ультрафиолетовым светом типа А ($\lambda = 320\text{--}400$ нм) на облучателе крови «Юлия» со скоростью 10–15 мл/мин, после чего реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день. Приводим наши наблюдения.

Наблюдение 1

Больной В. 54 лет поступил в клинику с жалобами на зудящие высыпания по всему кожному покрову. Болен с 1998 г., когда при диспансеризации было обнаружено пятно в области правого бедра. С диагнозом «экзема» получал десенсибилизирующую терапию, использовал глюкокортикостероидные мази. На фоне лечения отмечалось уменьшение гиперемии, однако полностью кожный процесс не регрессировал. С мая 2002 г. после нервного стресса очаг перестал отвечать на лечение и увеличился в объеме. В августе 2003 г. стали появляться новые, в том числе крупные, очаги преимущественно в области лица, шеи, дистальных поверхностей конечностей, сопровождавшиеся выраженным зудом. Лечился у дерматолога по месту жительства с диагнозом «экзема» антигистаминными, десенсибилизирующими средствами, топическими глюкокортикостероидами, но эффект был незначительным: не сколько уменьшился зуд. Кожный процесс продолжал прогрессировать и к ноябрю 2004 г. приобрел характер эритродермии. На лице в области бровей бляшки приобрели опухолевидный характер, волосы на них выпали. В марте 2005 г. больной обратился к дерматологу по месту жительства, который после исключения лепры направил его в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ).

При осмотре: кожный процесс носит характер эритродермии и представлен множеством мелких акнеформных синюшно-розовых папул и узлов на фоне гиперемированной и инфильтрированной кожи; в области бровей – опухолевидные очаги и бляшки, волосы отсутствуют. На ладонях и подошвах – гиперкератоз. Ногти деформированы, утолщены. Подмышечные лимфатические узлы увеличены до 2 см.

Диагноз: на основании клинических, гистологических и иммуногистохимических данных, а также с учетом положительного анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) на Т-клеточную клональность по реаранжировке генов γ -цепи Т-клеточного рецептора



лимфоцитов установлен диагноз «Т-клеточная лимфома кожи 2-й стадии, грибовидный микоз, фолликулотропный вариант».

Лечение: больному назначены десенсибилизирующая терапия, преднизолон 20 мг/сут, проспидия хлорид (Проспидин) 100 мг/сут (30 инъекций), 4 сеанса ЭФХТ (1 курс). На фоне проводимого лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса. После курса терапии пропал зуд, уменьшились интенсивность гиперемии и инфильтрация в области бровей и верхних конечностей. Доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут.

В последующем пациент прошел еще 2 курса ЭФХТ с интервалами в 1 и 3 месяца с хорошим эффектом. К концу 3-го курса значительно уменьшилась инфильтрация в области лица, конечностей, возобновился рост волос в области бровей, регрессировали лимфатические узлы в подмышечной области; оставались лишь участки гиперкератоза на ладонях и подошвах, которые разрешились через месяц после окончания лечения. Преднизолон был отменен. Побочных реакций и осложнений на фоне ЭФХТ не было.

На протяжении 9 лет 2–3 раза в год пациент получает поддерживающие курсы ЭФХТ. Периодически – каждые 6–8 месяцев – отмечались незначительные обострения кожного процесса в виде появления гиперемии в области лица, конечностей, умеренного зуда, которые быстро купировались при лечении.

Наблюдение 2

Больной Х. 55 лет поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ с жалобами на высыпания на коже верхних и нижних конечностей. Из анамнеза известно, что пациент многие годы наблюдался в различных медицинских учреждениях, где выставлялись разные диагнозы. Высыпания носили узелковый характер (некоторые – с изъязвлением) и имели тенденцию к спонтанному регрессу. Лечился глюкокортикостероидными мазями, дважды получал бетаметазон (Дипроспан) без эффекта.

При осмотре: высыпания носят распространенный характер и располагаются на коже верхних конечностей, бедер, передней поверхности голеностопных суставов. Они представлены папулезными элементами, часть которых имеют на поверхности язвенные дефекты. В области предплечий – эритема и слабая инфильтрация. На местах регресса крупных узелковых элементов определяются рубцовые изменения.

Диагноз: на основании клинических, гистологических, иммуногистохимических данных, а также положительного ПЦР-анализа на Т-клеточную клоналность по реаранжировке генов Т-клеточного рецептора лимфоцитов установлен диагноз «лимфоматоидный папулез».

Лечение: начата терапия с применением ЭФХТ. После 3 курсов (по 4 сеанса на курс) кожный процесс практически полностью регрессировал. В последующем в течение 12 лет больной 2 раза в год получал поддерживающие сеансы ЭФХТ в качестве монотерапии. На фоне лечения изредка появлялись единичные папулы, которые впоследствии регрессировали.

На примере двух описанных случаев мы продемонстрировали эффективность ЭФХТ в лечении редко встречающихся типов лимфомы кожи: лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза. Наши пациенты получали лечение методом ЭФХТ в качестве монотерапии в течение длительного времени (9 и 12 лет), что позволило избежать серьезных побочных эффектов и осложнений.

Механизм ассоциации опухолевых и дендритных антигенпрезентирующих клеток в жизненном цикле злокачественной опухоли при ТКЛК ранее не привлекал внимания исследователей, важность этого взаимодействия недооценивалась. Более ясные представления о механизмах взаимоотношений опухоли и иммунной системы позволяют глубже изучить этот вопрос.

По данным С.Л. Berger, в результате ЭФХТ моноциты, культивированные без цитокинов, экспрессировали CD83 (маркер зрелых дендритных клеток) и молекулы 2-го класса главного комплекса гистосовместимости с сопоставимой интенсивностью и были морфологически неотличимы от дендритных клеток, полученных путем стандартного культивирования с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и интерлейкином-4 [9].

Ранее на примере больных с ТКЛК мы показали, что в процессе ЭФХТ создаются важные клеточные механизмы для реализации адекватного противоопухолевого иммунного ответа. С одной стороны, это некротическое разрушение нефункциональных дендритных клеток, содержащих полный набор опухолевых антигенов, с другой – образование активированных моноцитов, которые иницированы на путь перехода в дендритные антигенпрезентирующие клетки. Результатом этих процессов является активация цитолитических Т-клеток, которые в живом организме будут нацелены на уничтожение опухолевых клеток [6, 7].

Отметим, что метод ЭФХТ прост и не требует специализированных лабораторных средств обслуживания; он безопасен и эффективен, и поэтому заслуживает дальнейшего клинического изучения при лечении злокачественных и аутоиммунных заболеваний. ©



Литература (References)

1. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилкрест Б, Паллер ЭС, Леффель ДД. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 томах. М.: Издательство Панфилова/БИНОМ; 2012. (Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist B, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In 3 vol. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova / BINOM; 2012. Russian).
2. Овсянникова ГВ. Т-клеточные лимфомы кожи: современные аспекты лечения. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010;(3):8–13. (Ovsyannikova GV. [T-cell lymphomas: current treatment aspects]. Consilium Medicum. Dermatologiya. 2010;(3):8–13. Russian).
3. Молочков АВ, Ковригина АМ, Кильдюшевский АВ, Караулов АВ. Лимфома кожи. М.: БИНОМ; 2012. 184 с. (Molochkov AV, Kovrigina AM, Kil'dyushevskiy AV, Karaulov AV. Cutaneous lymphoma. Moscow: BINOM; 2012. 184 p. Russian).
4. Молочков ВА, Молочков АВ. Клиническая дерматоонкология. М.: Студия МДВ; 2011. 340 с. (Molochkov VA, Molochkov AV. Clinical Dermato-Oncology. Moscow: Studiya MDV; 2011. 340 p. Russian).
5. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. N Engl J Med. 1987;316(6):297–303.
6. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ. Фотофорез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 52 с. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV. Photopheresis in Dermatovenerology. Moscow: BINOM; 2014. 52 p. Russian).
7. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Олшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофореза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1):4–10. (Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskiy AY, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. [Extra-corporeal photopheresis-based adaptive immunotherapy of T-cell skin lymphoma]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2010;(1):4–10. Russian).
8. Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ. Клиническое значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в лечении Т-клеточных злокачественных лимфом кожи. Альманах клинической медицины. 2006;9:39–43. (Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV. [Clinical importance of extra-corporeal photochemotherapy in the treatment of malignant T-cell skin lymphomas]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2006;9:39–43. Russian).
9. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Dhodapkar M, Lombillo V, Wang N, Christensen I, Howe G, Crouch J, El-Fishawy P, Edelson R. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. Blood. 2002;99(8):2929–39.

Extra-corporeal photochemotherapy in the treatment of lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides: case reports

Kil'dyushevskiy A.V. • Karzanov O.V. • Aleksandrova N.M.

Aim: To assess clinical efficacy of extra-corporeal photochemotherapy (EPCT) in the treatment of rare lymphomas – lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides.

Materials and methods: This is a presentation of two cases of lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides treated with EPCT with duration of follow-up 9 and 12 years. Extracorporeal photochemotherapy involved administration of 8-methoxypsoralen 0.6 mg/kg 1.5–2 hours before the initiation of intermittent flow separation of mononuclear cells using Haemonetics MCS+ blood cells separator and corresponding protocol. Cell suspension was exposed to UVA-radiation ($\lambda=320\text{--}400\text{ nm}$)

using blood irradiator Julia (10–15 ml/min) during 30 minutes then re-infused. In total, 4 procedures were conducted every other day.

Results: Both patients demonstrated positive effect involving regression of the rashes after 3 EPCT cycles. Subsequently, the patients received maintenance EPCT 2–3 times a year.

Conclusion: High clinical efficacy of EPCT was demonstrated in 2 patients with lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides after 9 and 12 years of follow-up.

Key words: lymphoma, lymphomatoid papulosis, folliculotropic mycosis fungoides, extra-corporeal photochemotherapy, photopheresis.

Kil'dyushevskiy Aleksandr

Vadimovich – MD, PhD, Professor, Leading Research Associate, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Karzanov Oleg Valer'evich – PhD, Senior Research Associate, Dermatovenerology and Dermato-Oncology Department¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 631 46 54.

E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Aleksandrova Nadezhda Mikhaylovna – MD, PhD, Associate Professor, Dermatovenerology and Dermato-Oncology Department¹

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



Возможности липосомальной косметики Айсиды в лечении хронических дерматозов (обзор литературы)

Молочков А.В. • Хлебникова А.Н.

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

Хлебникова Альбина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования²
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 102 96 96.
E-mail: alb9696@yandex.ru

В статье приводятся данные литературы об эффективности липосомальной косметической линии Айсиды в лечении хронических дерматозов. Линия создана на основе антисептика-стимулятора Дорогова и используется в дерматологии в течение 60 лет. Современные липосомальные технологии позволили разработать инновационные основы, отвечающие современным стандартам. В терапии псориаза с успехом применялись крем-гель для чувствительной кожи лица и тела, крем-гель для рук, бальзам для сухой кожи головы. Крем-гель для рук

и чувствительной кожи лица и тела показали высокую эффективность в терапии экземы кистей и атопического дерматита легкого и среднетяжелого течения. Использование косметической линии Айсиды в качестве средства базового ухода в период ремиссии хронических дерматозов позволяет поддерживать хорошее состояние кожных покровов, что способствует значительному удлинению сроков ремиссии.

Ключевые слова: антисептик-стимулятор Дорогова, липосомальные технологии, псориаз, экзема, атопический дерматит, Айсиды, крем-гель.

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

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Несмотря на значительные успехи современной дерматологии в лечении хронических заболеваний кожи, подбор адекватной терапии для конкретного пациента с учетом всех необходимых факторов остается актуальной задачей для врача-дерматолога. В настоящее время при хронических дерматозах наиболее часто используют топические глюкокортикостероиды. Так, по данным опроса дерматовенерологов Москвы, 79% врачей отдают предпочтение топическим глюкокортикостероидам как ведущим средствам наружной терапии воспалительных заболеваний кожи [1]. В США топические глюкокортикостероиды прописываются 14 млн раз в год [2]. Однако новые знания о патогенезе ряда дерматозов, которые свидетельствуют не только о значительном нарушении иммунной функции кожи при применении глюкокортикостероидов, но и о выраженном изменении эпидермального барьера, поддерживающем в том числе воспалительную реакцию, способствовали пересмотру приоритетов при выборе наружных лекарственных средств [3]. Согласно современным представлениям, идеальное средство для местного лечения должно одновременно воздействовать на оба механизма патогенеза хронических дерматозов [3]. В этой связи внимание исследователей привлекает уникальная линия косметических средств Айсиды, основой которой стал антисептик-стимулятор Дорогова (АСД), уже более 60 лет эффективно применяющийся в дерматологии для лечения хронических дерматозов благодаря своей способности усиливать естественные защитные силы кожи, повышать уровень обменных и иммунных процессов, оказывать мощное антисептическое действие. Современные липосомальные технологии позволили создать уникальную основу, эффективно восполняющую липидный дефицит и восстанавливающую защитную функцию эпидермиса.

АСД был создан в 1948 г. ученым А.В. Дороговым. В косметике линии Айсиды используется 3-я фракция АСД (жирорастворимая), которая в 1995 г. зарегистрирована как лекарственная субстанция и допущена к применению у людей. АСД представляет собой композицию органических и неорганических низкомолекулярных соединений, полученных путем пиролиза из сырья животного происхождения, и является биогенным модулятором обменных процессов и иммунитета. Основные низкомолекулярные компоненты АСД – ацетат метиламина, метилмеркаптан, метилмочевина, циклопентан,

асфальтены, декан, толуол, уксусная кислота. Перечисленные низкомолекулярные компоненты косметики Айсиды обладают комплексом патогенетически направленных механизмов воздействия на поврежденную кожу: снижение уровня чувствительности рецепторов клеток к иммуноглобулину Е, усиление выработки интерферонов, подавление чрезмерной выработки иммуноглобулина Е, усиление связывания гистамина и серотонина, активация действия гистаминазы, подавление синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6 и 8, фактора некроза опухоли- α), подавление синтеза циклооксигеназы 2-го типа и простагландинов, повреждение клеточных стенок микроорганизмов и нарушение синтеза их внутриклеточного белка, подавление реакции перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов, защита дезоксирибонуклеиновой кислоты клеток кожи от повреждения, усиление синтеза коллагена и эластина в дерме. Все эти механизмы обеспечивают антиаллергический, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты косметики Айсиды, благодаря чему достигается устранение воспаления, зуда, гиперемии, раздражения и других аллергических проявлений, блокируется рост, размножение и жизнедеятельность микроорганизмов, происходит восстановление и длительное увлажнение кожи.

Косметика Айсиды производится на основе инновационной липосомальной технологии. Липосомы представляют собой микроконтейнеры размером всего 20–30 нм, обладающие высоким сродством к оболочкам клеток кожи и исключительной способностью включать в себя и удерживать активные вещества. Они обеспечивают целенаправленный транспорт действующего вещества в глубокие слои кожи, межклеточное пространство и внутрь клетки, проходя через клеточные мембраны. В косметике Айсиды липосомы используются в качестве транспортного средства для доставки в глубокие слои кожи активных веществ, главным из которых является АСД. Для приготовления липосом применяются только природные липиды (фосфолипиды и жирные кислоты), которые нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и под действием ферментов, присутствующих в организме, растворяются в глубоких слоях кожи, освобождая свое содержимое – активный компонент АСД.

Уникальные свойства косметики Айсиды весьма полезны в лечении хронических дерматозов, при уходе за кожей, склонной к аллергии или



подвергающейся воздействию экстремальных и агрессивных факторов внешней среды.

При псориазе терапия патогенетически обоснована, если она направлена на подавление пролиферативной активности кератиноцитов и нормализацию их дифференцировки, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами. Наибольшей результативности лечения удается добиться при сочетанном использовании противовоспалительных средств со средствами базового ухода. Подобная комбинация позволяет уменьшить сроки активной терапии и значительно удлиняет ремиссию.

На первом этапе лечения больных ограниченным псориазом в стационарной стадии и пациентов с ограниченным ладонно-подошвенным псориазом М.М. Хобейш и соавт. в течение 2 недель использовали наружные глюкокортикостероиды или препараты, содержащие кальципотриол; затем больных переводили на препараты линии Айсиды, которые рекомендовали использовать 28 дней [4]. При локализации псориатических элементов на гладкой коже применяли крем-гель для сухой и чувствительной кожи лица и тела, при поражении ладоней и подошв – крем-гель для рук. Было установлено, что клинический эффект от препаратов линии Айсиды достигается довольно быстро. В среднем при поражении гладкой кожи за 14 дней индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) снижался на 21,4%, за период с 15-го по 28-й день лечения – еще на 36,1%. У больных ограниченным псориазом в стационарной стадии снижение индекса PASI за весь период наблюдения (28 дней) составило 53,6%, а при ограниченном поражении ладоней и подошв – 47,4% [4].

При сопоставлении классического лечения псориаза гладкой кожи, включавшего десенсибилизирующие и антигистаминные средства в сочетании с топическими глюкокортикостероидами, и терапии препаратами линии Айсиды (крем-гель для сухой и чувствительной кожи лица и тела, крем-гель для рук) в сочетании с аналогичной системной терапией была продемонстрирована эффективность лечебного воздействия комплексной терапии, включавшей средства линии Айсиды [5]. Первоначальный лечебный эффект продуктов Айсиды был несколько замедленным, однако по истечении срока наблюдения – на 28-е сутки лечения – абсолютные значения средних величин индекса PASI в обеих группах оказались статистически неразличимы. Были отмечены

и явные преимущества использования продуктов Айсиды:

- в 3–4 раза быстрее регрессировал зуд (начиная с 7-х суток), который в конечной точке наблюдения практически полностью отсутствовал, тогда как при использовании стандартной терапии зуд уменьшался только с 25-х суток;
- в 4 раза улучшилось качество жизни (для сравнения: при использовании стандартной терапии оно выросло только в 1,5–2 раза);
- в 5 раз меньше возникало побочных эффектов, что свидетельствует о значительно лучшей переносимости и более высоком профиле безопасности лечения препаратами Айсиды по сравнению со стандартной терапией [5].

Высокая эффективность бальзама для сухой кожи головы Айсиды была продемонстрирована при лечении псориаза волосистой части головы. Препарат использовали в качестве средства ухода на фоне системного лечения и традиционной топической терапии препаратами салициловой кислоты, серы и местными глюкокортикостероидами. У всех пациентов отмечался выраженный клинический эффект, излечение наступило у 70% больных, в остальных случаях наблюдалось значительное улучшение. Использование бальзама для сухой кожи головы марки Айсиды позволило в среднем с 14-го дня отменить топические стероидные средства и продолжить монотерапию бальзамом [6]. Кроме того, у пациентов, применявших бальзам Айсиды одновременно с рутинной терапией, отсутствовали побочные реакции, связанные с использованием как ароматических ретиноидов, так и топических глюкокортикостероидов, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности такого комплексного лечения и повышает приверженность пациентов к нему. Высокие косметические свойства бальзама Айсиды позволяют рекомендовать его в качестве средства базового ухода за волосистой частью головы у больных псориазом в период ремиссии.

Проведенные исследования показали, что препараты линии Айсиды эффективны как в монотерапии, так и в составе комплексного наружного лечения псориаза. Они оказывают противовоспалительное и разрешающее действие, а также выступают в качестве эмолиента. На фоне их применения не развиваются побочные эффекты и осложнения, которые характерны для других групп топических препаратов, особенно при длительном применении. Высокая эффективность и абсолютная безопасность линии Айсиды позволяет использовать ее и в лечении обострений псориаза, и в качестве средства ухода в период ремиссии.

Определенные сложности в подборе наружной терапии возникают при лечении экземы кистей, которая имеет нейроаллергическую природу развития и характеризуется генетически детерминированным нарушением эпидермального барьера кожи. В связи с этим в лечении экземы кистей обязательно должны использоваться средства, которые способны восстанавливать структуру и функцию липидной прослойки рогового слоя эпидермиса, нормализовать барьерную функцию, обеспечивать баланс роста и размножения микроорганизмов кожи и обладать иммуномодулирующим эффектом [5]. Косметическая линия Айсиды в полном объеме отвечает указанным требованиям.

О.А. Сидоренко и Л.А. Анисимова предложили комплексную терапию экземы кистей: они системно назначали антигистаминные препараты, десенсибилизирующие средства, седативные препараты и озонотерапию. Местно в течение первых 14 дней клиницисты сочетали мазь метилпреднизолона ацепонат (Адвантан) с крем-гелем Айсиды для рук, затем переходили на монотерапию крем-гелем Айсиды. Через 14 дней лечения индекс распространенности и тяжести экземы EASI (Eczema Area and Severity Index) снизился на 49,3%, на 30-й день – на 90,1% [7]. С.А. Ключарева также показала высокую эффективность крем-геля Айсиды для рук в лечении экземы кистей на фоне стандартной системной терапии: индекс EASI снизился на 74,5% [5]. Для лечения хронической экземы гладкой кожи, протекающей на фоне выраженной сухости кожных покровов, крем-гель Айсиды для сухой и чувствительной кожи лица и тела оказался эффективным при его использовании в качестве монотерапии: положительную динамику наблюдали уже на 1-й неделе лечения, а для регресса всех высыпаний потребовался 21 день.

Таким образом, в период обострения экземы кистей рекомендуется крем-гель для рук в сочетании с топическими глюкокортикостероидами либо в качестве монотерапии. При истинной экземе с локализацией на гладкой коже легкой и средней степени тяжести, протекающей на фоне ксероза кожи, показана монотерапия крем-гелем для сухой и чувствительной кожи. Использование средств Айсиды в период ремиссии позволяет предупреждать развитие обострений и эффективно устраняет сухость кожных покровов.

Индивидуальный подход к выбору наружной терапии особенно необходим больным атопическим дерматитом, испытывающим мучительный зуд и жжение кожных покровов, чувство

стягивания и сухости кожи. Сильный зуд обусловлен выраженностью воспалительной реакции кожи, которая поддерживается нарушенной барьерной функцией эпидермиса, провоцирующей, кроме того, сухость кожных покровов. Именно поэтому идеальное наружное средство для лечения атопического дерматита должно не только подавлять воспалительную реакцию и устранять зуд, но и восстанавливать барьерную функцию кожи, смягчая и защищая ее [3]. Подобными свойствами обладает косметическая линия Айсиды. Для регресса проявлений атопического дерматита легкого течения было достаточно назначения крем-геля Айсиды для сухой и чувствительной кожи лица и тела в качестве монотерапии 2 раза в сутки, при этом клиническое излечение наблюдали у 92,9% пациентов на 28-й день лечения [8]. При среднетяжелом течении атопического дерматита в начале системного лечения использовали крем-гель Айсиды для сухой и чувствительной кожи лица и тела 3 раза в сутки, затем переходили на аппликации 2 раза в день. Клиническое выздоровление наблюдали у 70% пациентов, у 30% отмечено значительное улучшение [9]. Учитывая различную локализацию высыпаний при атопическом дерматите, эффективно использовали крем-гель Айсиды для век и крем-гель Айсиды для рук [5]. В качестве базового ухода для устранения явлений ксероза все авторы рекомендуют больным атопическим дерматитом в период ремиссии длительное использование средств линии Айсиды 1 раз в сутки [5, 8].

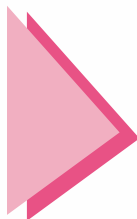
Косметика линии Айсиды показала при лечении атопического дерматита высокую противовоспалительную, противозудную и репаративную активность, эффективно устраняла сухость кожных покровов, приводила к рассасыванию участков лихенификации, улучшала состояние кожи лица (регресс сухости, сглаженность складки Денни – Моргана, регресс хейлита и трещин в углах рта), способствовала эпителизации трещин на руках. Больные атопическим дерматитом хорошо переносили косметику Айсиды, при ее использовании не было отмечено гиперреактивных кожных реакций. Средства линии Айсиды характеризуются высокой безопасностью. Их применение в период ремиссии заболевания в качестве средства базового ухода сопряжено с активным восстановлением эпидермального барьера и антисептическим действием, что позволяет длительно предотвращать обострения.

АЙСИДА

РЕВОЛЮЦИОННОЕ РЕШЕНИЕ
проблем кожи



Теперь
в новой
упаковке!



Косметика «Айсид»

- купирует воспаление, гиперемию и раздражение
- снимает зуд и шелушение
- предотвращает развитие вторичной инфекции
- восстанавливает и длительно увлажняет кожу

✓ Не содержит гормонов

✓ Не содержит ароматизаторов

✓ Без парабенов и силиконов



www.aicida.ru

Телефон горячей линии: 8-800-700-14-41



Литература (References)

1. Чурюканов ВВ, Белоусова ТА, Горячкина МВ. Топические глюкокортикостероиды в дерматологии: представление о механизме действия, соотношение эффективности и безопасности. Клиническая дерматология и венерология. 2004;(3):106–10. (Churyukanov VV, Belousova TA, Goryachkina MV. [Topical glucocorticosteroids in dermatology: mechanisms of actions and benefit-risk ratio]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2004;(3):106–10. Russian).
2. Кацамбас АД, Лотти ТМ, ред. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ; 2008. (Katsambas AD, Lotti TM, editors. *European guidelines on the treatment of dermatological diseases*. Moscow: MEDpress-inform; 2008. Russian).
3. Белоусова ТА, Горячкина МВ. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений. Русский медицинский журнал. 2004;(12):1082–4. (Belousova TA, Goryachkina MV. [Current concepts of structure and functions of skin barrier and correction of disordered barrier function]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2004;(12):1082–4. Russian).
4. Хобейш ММ, Монахов КН, Соколовский ЕВ. Современные средства базового ухода в комплексном лечении псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;(4):45–8. (Khobeysh MM, Monakhov KN, Sokolovskiy EV. [Modern basal skin care in the comprehensive treatment of psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;(4):45–8. Russian).
5. Ключарева СВ. Результаты сравнительного исследования косметической линии Айсиды и стандартных схем терапии у пациентов с чувствительной кожей и хроническими дерматозами. М.; 2010. 60 с. (Klyuchareva SV. *The results of comparative study of Aicida and routine therapies in patients with sensitive skin and chronic dermatoses*. Moscow; 2010. 60 p. Russian).
6. Волошин РН, Тлиш ММ, Кузнецова ТГ, Наатыж ЖЮ. Оценка эффективности препаратов серии Айсиды в комплексной терапии псориаза волосистой части головы. Клиническая дерматология и венерология. 2012;(5):37–9. (Voloshin RN, Tlish MM, Kuznetsova TG, Naatyzh ZhYu. [Efficacy of product line Aicida in the comprehensive treatment of scalp psoriasis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;(5):37–9. Russian).
7. Сидоренко ОА, Анисимова ЛА. Оценка клинической эффективности крем-геля Айсиды для рук при лечении экземы кистей. Клиническая дерматология и венерология. 2012;(3):52–3. (Sidorenko OA, Anisimova LA. [Estimation of the clinical efficacy of the Aisida hand cream-gels applied for the treatment of wrist eczema]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;(3):52–3. Russian).
8. Криницына ЮМ, Сергеева ИГ, Онипченко ВВ, Гвоздарева МА. Противовоспалительный эффект липосомальных средств базового ухода при дерматозах, ассоциированных с сухостью кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;(5):98–104. (Krinitsyna YuM, Sergeeva IG, Onipchenko VV, Gvozdarova MA. [Anti-inflammatory effect of liposomal basal skin care in dermatoses associated with skin dryness]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;(5):98–104. Russian).
9. Шперлинг НВ, Венгеровский АИ, Шперлинг ИА. Клиническая эффективность препарата «Айсиды»: крем-гель для сухой и чувствительной кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011;(5):62–4. (Shperling NV, Vengerovskiy AI, Shperling IA. [Clinical efficacy of Aicida preparation: gel-cream for dry and sensitive skin]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2011;(5):62–4. Russian).

Liposomal cosmetics Aicida in the treatment of chronic dermatoses (a review)

Molochkov A.V. • Khlebnikova A.N.

The article reviews literature data on the efficacy of liposomal cosmetics Aicida in the treatment of chronic dermatoses. This product line is Antiseptic Dorogov's Stimulator (ASD)-based which has been applied in dermatology during 60 years. Modern liposomal technologies have been used in the development of new cosmetic bases to ensure conformance to current standards. Gel-cream for sensitive face and body skin, hand gel-cream and dry scalp balsam have been successfully used in the treatment of psoriasis. Gel-cream

for hands and sensitive face and body skin has demonstrated good efficacy in the treatment of hands eczema and mild and moderate atopic dermatitis. Using cosmetic line Aicida for basic care in patients with remission of chronic dermatoses ensures good skin status and promotes longer remissions.

Key words: Antiseptic Dorogov's Stimulator (ASD), liposomal technologies, psoriasis, eczema, atopic dermatitis, Aicida, gel-cream.

Molochkov Anton Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications¹

Khlebnikova Al'bina Nikolaevna – MD, PhD, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education²
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
 Tel.: +7 (903) 102 96 96.
 E-mail: alb9696@yandex.ru

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Терапия акне с применением гомеопатических средств

Коляденко В.Г. • Головченко Д.Я. • Попова Л.И.

Коляденко Владимир Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом проблем СПИДа¹
✉ 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1, ОКБ, Украина.
Тел.: +38 (044) 234 62 75.
E-mail: kvbbogomol@mail.ru

Головченко Диана Яковлевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом проблем СПИДа¹

Попова Людмила Ивановна – ст. науч. сотр.²

Актуальность. Препараты, применяемые в лечении акне системно (антибиотики, ретиноиды, оральные контрацептивы), нередко вызывают побочные реакции, что приводит к уменьшению дозировок или отмене препарата и отрицательно сказывается на эффективности проводимой терапии. Активное применение наружных средств может сопровождаться раздражением и дерматитами. В этой связи продолжается постоянный поиск новых препаратов и терапевтических методик, направленный на повышение эффективности и безопасности лечения этого самого распространенного заболевания кожи.

Цель – исследование эффективности и переносимости гомеопатического таблетированного препарата Лома Люкс Акнемол.

Материал и методы. 60 пациентов с акне легкой и средней степени в возрасте от 18 до 35 лет были распределены в 2 равные группы – основную и контрольную. В течение 6 недель все пациенты получали рутинную терапию (препараты серы, витамины, общеукрепляющая терапия), а пациенты основной группы дополнительно принимали гомеопатическое средство Лома Люкс Акнемол 1 раз в сутки в дозе, зависящей от массы тела. Эффективность лечения

оценивалась по выраженности гиперемии в очагах поражений, регрессу папулезных высыпаний, отсутствию свежих элементов, интенсивности ощущений болезненности и жжения кожи.

Результаты. Эффективность лечения в группе, дополнительно получавшей Лома Люкс Акнемол, оказалась значимо выше, чем в контрольной: к концу шестинедельного курса лечения клиническое улучшение зарегистрировано у 16 (53,3%) пациентов основной группы и только у 6 (20%) контрольной, клиническая ремиссия наступила у 5 (16,6%) и 7 (23,3%) больных, а отсутствие заметной положительной клинической динамики отмечено в 9 (30%) и 12 (40%) случаях соответственно. У всех больных, получавших таблетки Лома Люкс Акнемол, наблюдалась хорошая переносимость препарата, побочные эффекты отсутствовали.

Заключение. Гомеопатическое средство Лома Люкс Акнемол может быть рекомендовано для лечения акне легкой и средней степени у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: акне, гомеопатические препараты, гомеопатия.

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13, Украина

² ГП «Государственный фармакологический центр» Минздрава Украины; 03151, г. Киев, ул. Ушинского, 40, Украина

Акне – самое распространенное заболевание кожи, поражающее до 85% лиц в возрасте от 12 до 25 лет и 11% – в возрасте от 25 лет и старше. Акне может привести к обезображиванию, образованию стойких рубцов. Даже легкие случаи заболевания вызывают эмоциональный дискомфорт и могут иметь серьезные психосоциальные последствия. Недавние исследования значительно улучшили понимание патогенеза этой патологии и послужили основанием для разработки рациональных методов лечения. В патогенезе акне имеют значение четыре взаимосвязанных фактора: патологический фолликулярный гиперкератоз, избыточное образование секрета сальных желез, размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) и вызванное ими воспаление. Определенная роль также отводится влиянию андрогенов на характер и гиперсекрецию сальных желез.

Среди средств, применяемых в лечении акне, наиболее популярны антибиотики (克林дамицин, эритромицин, тетрациклин), которые подавляют *P. acnes* [1, 2, 3, 4]; ретиноиды (изотретиноин), оказывающие комедонолитическое действие; оральные контрацептивы, снижающие избыточный уровень андрогенов [4, 5]. Местно используют бензоилпероксид, обладающий кератолитическим, подсушивающим и бактериостатическим эффектом, азелаиновую кислоту, уменьшающую содержание свободных жирных кислот и подавляющую рост *P. acnes*, серу, резорцинол и другие средства [6, 7, 8].

При акне легкой формы нередко применяется только местная терапия. При средней или тяжелой форме заболевания с большим количеством папуло-пустулезных проявлений показаны препараты системного действия. Следует учитывать, что практически все активно применяемые наружные средства могут вызывать раздражение и дерматиты. Пероральные препараты, включая антибиотики, изотретиноин и оральные контрацептивы, также часто вызывают побочные реакции [8, 9]. Это приводит к необходимости уменьшать дозы препаратов или вовсе их отменять, что нередко снижает эффективность проводимой терапии. Все вышесказанное объясняет необходимость поиска новых средств и способов лечения акне.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и переносимости комплексного гомеопатического таблетированного средства Лома Люкс Акнемол (Loma Lux Laboratories, США).

Материал и методы

Исследование основывалось на результатах лечения 60 пациентов с акне в клинике дерматовенерологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца Минздрава Украины.

Больные были распределены в 2 равные группы (основную и контрольную), сопоставимые по полу, возрасту, продолжительности заболевания и степени выраженности основных клинических признаков заболевания. Возраст пациентов в обеих группах составлял от 18 до 35 лет. В основной группе было 11 мужчин и 19 женщин, в контрольной – 16 мужчин и 14 женщин. Давность заболевания у пациентов основной группы составляла от 3 месяцев до 12 лет, контрольной – от 1 месяца до 10 лет. Практически у всех больных с акне отмечались гиперемия, открытые и закрытые комедоны и отдельные пустулы. Пациенты жаловались на умеренную болезненность в области высыпаний и жжение кожи.

Все пациенты в течение 6 недель получали комплексное лечение, включавшее препараты серы, витаминотерапию и общеукрепляющую терапию. Пациенты основной группы дополнительно получали препарат Лома Люкс Акнемол в форме таблеток (производитель – Heel Inc., США) 1 раз в сутки натощак, запивая его водой, после чего на протяжении часа запрещался прием пищи и воды. Доза препарата зависела от массы тела: если масса составляла 23–45 кг, назначалась 1 таблетка в сутки, 46–68 кг – 2 таблетки, 69–91 кг – 3, более 91 кг – 4.

Гомеопатический препарат Лома Люкс Акнемол обладает противовоспалительным и кератолитическим свойствами. Одна таблетка (300 мг) содержит бромид калия D1 12 мг, бромид натрия D2 1,2 мг, сульфат никеля D6 0,02 мкг, серу D6 0,02 мкг, печень известковую по Ганнеману D9 0,2 мг, а также вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния стеарат.

Во время исследования пациенты не получали никаких антибактериальных средств системного и местного применения. Все участники исследования проходили клинико-лабораторное обследование. Эффективность лечения оценивалась по интенсивности болезненности и жжения кожи, выраженности гиперемии в очагах поражений, регрессу папулезных высыпаний, отсутствию свежих элементов.

Результаты

В обеих группах до начала терапии жалобы на жжение кожи и болезненность в очагах



Таблица 1. Динамика субъективных ощущений у больных акне, леченных с применением препарата Лома Люкс Акнемол, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию, n (%)

Жалобы	Интенсивность	Стандартная терапия + Лома Люкс Акнемол (n = 30)		Стандартная терапия (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Жжение	Отсутствует	–	20 (66,7)	–	5 (16,7)
	Слабая	3 (10,0)	8 (26,7)	5 (16,7)	13 (43,3)
	Умеренная	14 (46,7)	2 (6,6)	13 (43,3)	10 (33,3)
	Значительная	13 (43,3)	–	12 (40,0)	2 (6,6)
Болезненность	Отсутствует	3 (10,0)	24 (80,0)	2 (6,7)	6 (20,0)
	Слабая	13 (43,3)	6 (20,0)	12 (40,0)	15 (50,0)
	Умеренная	10 (33,3)	–	11 (36,6)	5 (16,7)
	Значительная	4 (13,4)	–	5 (16,7)	4 (13,4)

Таблица 2. Динамика объективных клинических показателей у больных акне, леченных с применением препарата Лома Люкс Акнемол, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию, n (%)

Показатель	Интенсивность	Стандартная терапия + Лома Люкс Акнемол (n = 30)		Стандартная терапия (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эритема	Отсутствует	–	19 (63,3)	–	6 (20,0)
	Слабая	6 (20,0)	10 (33,3)	5 (16,7)	9 (30,0)
	Умеренная	10 (33,3)	–	10 (33,3)	10 (33,3)
	Значительная	14 (46,7)	1 (3,4)	15 (50,0)	5 (16,7)
Инфильтрация	Отсутствует	–	22 (73,3)	–	8 (26,7)
	Слабая	10 (33,3)	7 (23,3)	9 (30,0)	13 (43,3)
	Умеренная	15 (50,0)	1 (3,4)	16 (53,3)	5 (16,7)
	Значительная	5 (16,7)	–	5 (16,7)	4 (13,3)
Пустулизация	Отсутствует	–	23 (76,7)	–	11 (36,7)
	Слабая	7 (23,3)	7 (23,3)	8 (26,7)	10 (33,3)
	Умеренная	10 (33,3)	–	9 (30,0)	4 (13,3)
	Значительная	13 (43,4)	–	15 (50,0)	5 (16,7)

поражения различной степени выраженности предъявляли все больные (табл. 1). До лечения жжение значительной интенсивности отмечалось у 43,3% больных основной и 40% больных контрольной группы, умеренной – у 46,7 и 43,3%,

слабой – у 10 и 16,7% соответственно. После лечения с применением препарата Лома Люкс Акнемол в 66,7% случаев жжение отсутствовало, жжение слабой интенсивности было у 26,7% и умеренной – у 6,6% пациентов. При этом только

Таблица 3. Оценка эффективности лечения больных акне, леченных с применением препарата Лома Люкс Акнемол, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию, n (%)

Эффективность	Стандартная терапия + Лома Люкс Акнемол (n = 30)	Стандартная терапия (n = 30)
Низкая	9 (30)	12 (40,0)
Умеренная	5 (16,6)	7 (23,3)
Высокая	16 (53,3)	6 (20,0)

16,7% пациентов, получавших базовую терапию, отметили прекращение жжения кожи после 6 недель лечения; интенсивное жжение регистрировали в 6,6%, умеренное – в 33%, слабое – в 43,3% случаев.

Жалобы на болезненность в очагах поражения до лечения отмечали 90% больных основной и 93,3% – контрольной группы. До лечения болезненность значительной интенсивности наблюдалась у 13,4% пациентов основной и у 16,7% больных контрольной группы, умеренной – у 33,3 и 36,6%, слабой степени – у 43,3 и 40% соответственно. После лечения болезненность в очагах поражения полностью прекратилась у 80% больных основной группы, и лишь у каждого пятого пациента, получавшего Лома Люкс Акнемол, отмечалась болезненность слабой интенсивности. При этом только у 20% пациентов контрольной группы, леченных по стандартной методике, болезненность в очагах поражения полностью купировалась; значительная болезненность оставалась в 13,4%, умеренная – в 16,7%, а слабая – в 50% случаев.

Что касается объективных клинических показателей динамики кожного процесса, то в результате проведенного лечения значимые межгрупповые различия получены по всем параметрам: выраженности эритемы, инфильтрации и пустулизации в очагах поражения (табл. 2). До лечения значительная эритема наблюдалась почти у половины больных, умеренная – у каждого третьего и слабой степени – у каждого пятого пациента. После лечения в основной группе значительная эритема осталась лишь у 1 пациента, слабая регистрировалась у трети пациентов, а у большинства (63,3%) больных эритема отсутствовала. В контрольной группе после лечения эритема исчезла только у каждого пятого пациента, значительная эритема регистрировалась у 16,7%, умеренная – у каждого третьего больного и слабой интенсивности – также у каждого третьего.

Инфильтрация различной степени в очагах поражения отмечалась до лечения у всех

пациентов основной и контрольной групп, достоверных различий между группами не было: значительная инфильтрация регистрировалась у 16,7% пациентов, умеренной интенсивности – у половины больных и слабая – у каждого третьего пациента. После лечения с применением препарата Лома Люкс Акнемол у основной массы больных инфильтрация отсутствовала, менее чем у четверти была слабая степень инфильтрации и только у 1 пациента – умеренная. В контрольной группе эти показатели после лечения улучшились, но в меньшей степени, чем у больных основной группы.

Сходные данные получены и по параметру пустулизации в очагах поражения. На фоне терапии пустулы полностью регрессировали у 76,7% пациентов основной и только у 36,7% контрольной группы. Только у 23,3% больных, получавших препарат Лома Люкс Акнемол, сохранилась слабо выраженная пустулизация, в то время как у 16,7% больных, леченных по стандартной схеме, отмечена значительная, а у 13,3% – умеренная пустулизация.

Таким образом, сравнительный анализ результатов лечения больных акне, получавших стандартную терапию и комплексное лечение с применением препарата Лома Люкс Акнемол, показал: в основной группе не только более отчетливо нормализовалась клиническая картина, но и более выражено регрессировали субъективные признаки заболевания, при этом межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$).

При микроскопическом исследовании содержимого пустул обнаружена кокковая флора, в некоторых случаях в окружающих участках кожи наблюдалась кокковая обсемененность. Исследование микробиоценоза пораженной кожи в посевах выявило аэробную (*Staphylococcus epidermidis*) и факультативно анаэробную (*P. acnes*) микрофлору. После шестинедельного лечения исследуемым препаратом нормализация микробиоценоза пораженной кожи зарегистрирована у 16 больных.

Положительная динамика кожного процесса наблюдалась у 17 больных основной группы уже к 4-й неделе лечения. Объективно отмечались уменьшение выраженности гиперемии в очагах поражения, явлений болезненности и жжения кожи, регресс папулезных высыпаний, прекращение появления свежих элементов. К концу курса лечения исследуемым препаратом клиническое улучшение произошло более чем у половины больных, а у 5 наступила клиническая



ремиссия. В 9 (30%) наблюдениях какой-либо заметной положительной клинической динамики не выявлено. У пациентов контрольной группы высокая эффективность терапии отмечалась только в 20% случаев (табл. 3).

У всех больных, получавших таблетки Лома Люкс Акнемол, наблюдалась хорошая переносимость препарата; побочные эффекты, связанные с применением препарата, отсутствовали.

Заключение

Проведенное исследование позволяет утверждать, что благодаря противовоспалительному и кератолитическому действию препарат Лома Люкс Акнемол эффективен в лечении угревой болезни легкой и средней степени тяжести у лиц молодого возраста. Препарат хорошо переносится больными и может быть рекомендован для внедрения в дерматологическую практику. ©

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Компания Гритоника»

Литература (References)

- Hunter JAA, Savin JA, Dahl MV. Clinical dermatology. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1989. 365 p.
- Koo J. The psychosocial impact of acne: patients' perceptions. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(5 Pt 3):S26–30.
- Pochi PE. The pathogenesis and treatment of acne. *Annu Rev Med.* 1990;41:187–98.
- Sykes NL Jr, Webster GF. Acne. A review of optimum treatment. *Drugs.* 1994;48(1):59–70.
- Landow K. Dispelling myths about acne. *Postgrad Med.* 1997;102(2):94–9, 103–4, 110–2.
- Машкиллейсон АЛ, ред. Лечение кожных болезней. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1990. 560 с. (Mashkilleyson AL, editor. Treatment of skin diseases. Physician guidance. Moscow: Meditsina; 1990. 560 p. Russian).
- Белоусов ЮБ, Моисеев ВС, Липахин ВИ. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблшинг; 1997. 529 с. (Belousov YuB, Moiseev VS, Lipakhin VI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy: Physician guidance. Moscow: Universum Publishing; 1997. 529 p. Russian).
- Cunliffe WJ. Strategy of treating acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1992;1:43–52.
- Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1156–62.

Homeopathic medicine in the treatment of acne

Kolyadenko V.G. • Golovchenko D.Ya. • Popova L.I.

Kolyadenko Vladimir Grigor'evich – MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Dermatovenereology with the Course of AIDS problems¹

✉ OKB 39/1 Shelkovichnaya ul., Kiev, 01601, Ukraine.
Tel.: +38 (044) 234 62 75.
E-mail: kvbbogomol@mail.ru

Golovchenko Diana Yakovlevna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatovenereology with the Course of AIDS problems¹

Popova Lyudmila Ivanovna – Senior Research Associate²

Background: Systemic medicines for the treatment of acne (antibiotics, retinoids, oral contraceptives) frequently induce adverse events which result in dose reduction or treatment discontinuation and negatively influence treatment efficacy. Chronic application of topical agents may be associated with skin irritation and dermatitis. Thus, there is a constant need for new agents and therapeutic methods producing safe and effective treatment of this commonest skin disorder.

Aim: To assess efficacy and tolerability of homeopathic medicine Loma Lux Acnemol in tablets.

Materials and methods: 60 patients (age 18–35 years old) with mild and moderate acne were equally divided into two treatment and control groups. During 6 weeks, all patients received routine therapy of acne (sulphur preparations, vitamins, health-promoting therapies); in the treatment group, patients also received homeopathic medicine Loma Lux Acnemol (the dose depended on the body mass). Treatment efficacy criteria

included severity of lesion hyperemia, regression of papular rash, absence of new elements and intensity of pain or burning sensation of the skin.

Results: Adding Loma Lux Acnemol resulted in significantly better treatment efficacy compared to the routine therapy only: after 6 weeks, clinical improvement was registered in 16 (53.3%) and 6 (20%) patients in the treatment and control groups, respectively; clinical remission was induced in 5 (16.6%) and 7 (23.3%) patients, respectively; evident clinical improvement was absent in 9 (30%) and 12 (40%) cases, respectively. All patients treated with Loma Lux Acnemol reported good tolerability of the medicine; no adverse effects were observed.

Conclusion: Homeopathic medicine Loma Lux Acnemol may be recommended for the treatment of mild and moderate acne in young patients.

Key words: acne, homeopathic medicines, homeopathic treatment.

¹ Bogomolets National Medical University; 13 T. Shevchenko bul'var, Kiev, 01601, Ukraine

² State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine; 40 Ushinskogo ul., Kiev, 03151, Ukraine



Перианальные кондиломы: клиника, диагностика, перспективы лечения

Антипова Е.В. • Филиппенко В.А. • Кузнецова Е.В. • Фабрикова Е.А. • Давидович Д.Л. • Соломка А.Я.

В статье представлены современные данные о распространенности папилломавирусной инфекции и ее проявлениях. Описан круг нерешенных вопросов в диагностике заболевания и выборе тактики эффективного лечения. На основании результатов собственных наблюдений даны рекомендации по диагностике и ведению больных с папилломавирусной инфекцией.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, перианальные кондиломы.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к наиболее распространенным инфекциям, передающимся половым путем. Считается, что в развитых странах мира около 75% населения репродуктивного возраста заражаются ВПЧ при сексуальных контактах. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно папилломавирусной инфекцией заражаются более 6 млн человек, причем около 50% – в возрасте от 15 до 25 лет. Более 90% живущих половой жизнью имеют один или несколько типов ВПЧ. Большинство женщин (до 82%) инфицируются в течение 2 лет после начала половой жизни [1].

Основным путем заражения ВПЧ считается половой. Вирус также способен передаваться от матери к детям и бытовым путем. Передача вируса осуществляется при непосредственном контакте кожных покровов и слизистых оболочек. При этом инфекция не имеет традиционных групп риска – такую группу составляют все люди, живущие половой жизнью. К наиболее существенным факторам риска относят большое число половых партнеров, раннее начало половой жизни, наличие других инфекций [2, 3, 4].

В настоящее время идентифицировано более 100 типов вируса. Их классифицируют на слизистые и кожные типы, низко- и высокоонкогенные. Клинические проявления определяются типом вируса и состоянием иммунной системы. Одним из заболеваний, обусловленных ВПЧ

низкоонкогенного типа, являются широко распространенные экзофитные кондиломы [3]. В последние десятилетия в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости папилломавирусной инфекцией [5, 6, 7, 8]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2001 г. частота выявленных кондилом составила 26 на 100 тыс. населения, в 2009 г. – 34,7 [9]. В Англии в 2000 г. у женщин в возрасте 20 лет частота экзофитных кондилом равнялась 715 на 100 тыс.; в том же году в Англии заболели 66 тыс. мужчин и 51 тыс. женщин [10]. В Германии в 2006 г. частота заболевания у женщин и мужчин была 462 и 345 на 100 тыс. населения соответственно. В США этот показатель ежегодно составляет 100 на 100 тыс. населения [11]. Низкие показатели заболеваемости в России по сравнению с развитыми странами связаны, вероятнее всего, с малой обращаемостью пациентов за медицинской помощью по поводу «деликатной проблемы» и попытками самолечения.

На сегодняшний день известно, что за развитие 90% экзофитных кондилом ответственны ВПЧ 6-го и 11-го типов. Течение заболевания – прогрессирующее, однако возможны спонтанный регресс или длительная стабилизация процесса. По данным литературы, регресс заболевания при естественном течении кондиломатоза без лечения может достигать 40% [8]. Вследствие большой распространенности заболевания риск заражения в течение жизни составляет 10% [12, 13].

Обычно кондиломы локализуются в местах мацераций паховой области, промежности и перианальной области. Перианальные кондиломы наблюдаются чаще всего у лиц, практикующих анальные половые контакты, однако они редко обнаруживаются выше зубчатой линии [3, 14].

Экзофитные кондиломы имеют остроконечные, папиллярные, папуловидные формы. В клинической практике принято название «остроконечные кондиломы». Однако их форма не всегда



соответствует названию, что может в значительной степени затруднять диагностику. Чаще встречаются простые кондиломы, однако изредка фиксируются гигантские образования размерами до 18 см и более (рис. 1). Эти образования называют опухолями Бушке – Левенштейна – по фамилиям авторов, описавших гигантскую кондилому полового члена в 1925 г. Гигантские кондиломы встречаются относительно редко, самая крупная из описанных в литературе достигала размеров более 20 см. Л.И. Аруин и соавт. (1998) наблюдали 4 случая гигантских кондилом, самая крупная из которых была размером до 18 см. Две из них вросли в анальный канал. В этих случаях отмечался переход в плоскоклеточный рак [15]. Тем не менее малигнизация кондилом встречается довольно редко.

Дифференциальный диагноз следует проводить с неопластическими заболеваниями перианальной области, анального канала и прямой кишки, сифилисом, псориазом, контагиозным моллюском, дерматитом, плоскоклеточной папилломой, фиброзным полипом. За кондиломы у мужчин можно принять папулезное ожерелье полового члена, наблюдающееся чаще у подростков, а также выворот слизистой оболочки мочеиспускательного канала. Хотя для всех этих заболеваний характерен общий внешний признак – экзофитный рост, они имеют визуальные особенности. При сифилисе, например, образования широкие, плоские, плотной консистенции, розовато-красного цвета. Контагиозный моллюск представляет собой бородавки с творожистым содержимым и втяжением в центре. Псориатические бляшки иногда имеют сходство с кондиломами, могут выступать над поверхностью кожи, но при этом они покрыты восковидными чешуйками. Фиброзный полип (анальный сосочек) обычно локализуется на уровне зубчатой линии анального канала, часто сочетается с геморроем или трещиной. Морфологически поверхность полипа покрыта многослойным плоским эпителием, подлежащая соединительная ткань содержит умеренное количество сосудов. Отсутствие сосудистой атипичности считается основным отличием фиброзного полипа от кондиломы. Гистологическое исследование биоптата позволяет отличить раковую опухоль от кондиломы и выявить ее малигнизацию.

Для диагностики кондилом в зависимости от локализации образований применяют кольпоскопию, уретроскопию, аноскопию. Взятие биопсии рекомендуется при атипичных кондиломах, создающих трудности диагностики, пигментированных образованиях, рецидивирующих кондиломах,

изъязвлениях, ухудшении клинической картины при лечении. Исследование крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и сифилис обязательно. В настоящее время определение дезоксирибонуклеиновой кислоты ВПЧ методом полимеразной цепной реакции позволяет обнаружить не только сам вирус, но и его разновидности. Однако при латентной форме инфекции этот метод малоинформативен.

Клинические проявления папилломавирусной инфекции сопровождаются изменениями локального и системного иммунитета, способствующими активизации вируса. Заболевание протекает длительно, часто к нему присоединяется вторичная инфекция, усугубляющая основные симптомы заболевания – боль, зуд, кровотечения. У женщин клинические проявления папилломавирусной инфекции часто сопряжены с выраженным физическим и психологическим дискомфортом, влияют на качество жизни, вызывают чувство тревоги, вины, беспокойства по поводу развития рака; 13% пациенток полностью отказываются от сексуальной жизни [6, 8]. В связи с этим основными целями лечения кондилом являются деструкция образований, предупреждение развития осложнений, уменьшение числа рецидивов, улучшение качества жизни пациентов [3].

Выбор метода лечения кондилом аногенитальной области зависит от морфологии, размеров, локализации высыпаний, возраста пациента. В настоящее время широко применяются такие методы лечения, как лазерная, крио-, радио-, электродеструкция, обработка очагов поражения химическими и цитотоксическими препаратами, аргоноплазменная абляция. К недостаткам этих методов относят высокую частоту рецидивов, местные кожные реакции, необходимость многократного повторения процедур. Более эффективным считается комплексное лечение с применением иммуномодуляторов. В арсенале современных средств имеются топические иммуномодуляторы: Генферон, Галавит, Иммунофан, Иммуномакс, Панавир и инозин пранобекс. Применение деструктивных методов в сочетании с местным и/или комбинированным лечением до 95% увеличивает эффективность терапии и снижает риск рецидивов.

Тем не менее лечение кондилом – длительное, дорогое и зачастую малоэффективное, поскольку ни один из современных методов не гарантирует выздоровления. В США папилломавирусную инфекцию считают самой дорогостоящей после СПИДа: стоимость лечения ежегодно составляет около 167,4 млн долларов [16].

Антипова Елена Вячеславовна – канд. мед. наук, заведующая консультативно-диагностическим отделением колопроктологии¹
✉ 127015, г. Москва, ул. Писцовая, 10, Российская Федерация. Тел.: +7 (905) 772 46 46. E-mail: lenakdo@mail.ru

Филиппенко Владимир Анатольевич – заведующий приемно-диагностическим отделением¹

Кузнецова Елена Вячеславовна – врач-колопроктолог консультативно-диагностического отделения колопроктологии¹

Фабрикова Елена Александровна – врач-колопроктолог консультативно-диагностического отделения колопроктологии¹

Давидович Денис Леонидович – канд. мед. наук, врач-колопроктолог консультативно-диагностического отделения колопроктологии¹
✉ 127015, г. Москва, ул. Писцовая, 10, Российская Федерация. Тел.: +7 (910) 471 68 23. E-mail: denisdavidovich@mail.ru

Соломка Александр Ясонович – врач-колопроктолог консультативно-диагностического отделения колопроктологии¹

¹ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; 127015, г. Москва, ул. Писцовая, 10, Российская Федерация

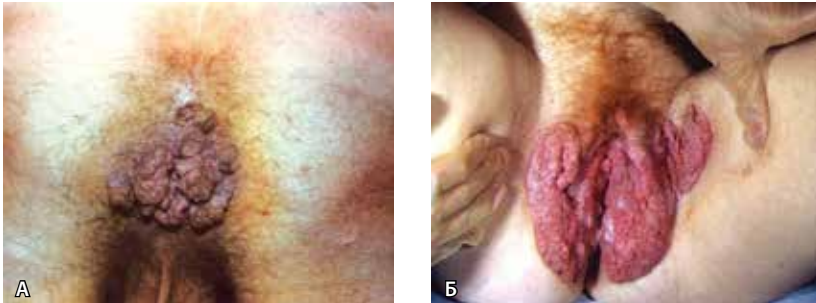


Рис. 1. Кондиломы: **А** – простые остроконечные кондиломы перианальной кожи; **Б** – гигантские перианальные кондиломы



Рис. 2. Больной К. Гигантские перианальные кондиломы

Учитывая рост заболеваемости, распространенность ВПЧ, недостаточную эффективность лечения, высокий риск рецидивов, в настоящее время ведется активный поиск профилактических средств [17]. Доказана эффективность вакцины Гардасил в отношении ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 [18]. Так, например, в Австралии результатом вакцинации Гардасилом 80% лиц в возрасте от 12 до 26 лет стало снижение заболеваемости кондилوماми на 60% [19].

В консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» число пациентов с кондилوماми ежегодно составляет в среднем 2% среди госпитализированных больных с неонкологическими колопроктологическими заболеваниями. За 2 года 7 пациентам проведено комплексное лечение с использованием Иммуномакса, Валтрекса, Виферона и химической деструкции с местным применением мази Солкодерм. Однако при дальнейшем наблюдении в сроки от 4 до 6 месяцев у 3 больных вновь были выявлены кондиломы, что подтверждает высокий процент рецидивирования заболевания.

Мы располагаем одним случаем наблюдения и лечения гигантской кондиломы.

Больной К. 38 лет обратился в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» с жалобами на боли в заднем проходе и наличие опухолевого образования в области ануса. Из анамнеза известно, что первые признаки заболевания, характеризовавшиеся появлением мелких образований в области ануса, отметил 10 лет назад. К врачам обратился только тогда, когда появились боль и выраженный дискомфорт, обусловленные размерами опухоли.

При наружном осмотре выявлена обширная опухоль в виде «цветной капусты» размерами до 14×12 см, циркулярно охватывающая всю перианальную область, оставляя узкий непораженный участок кожи на 6 часов. На правой ягодице вблизи опухоли имеется аналогичное образование размером до 3,5–4 см (рис. 2). При пальцевом исследовании выявлено прорастание опухоли в анальный канал. В прямой кишке патологии не обнаружено.

На основании жалоб, клинической картины и данных обследования установлен диагноз «гигантские остроконечные кондиломы перианальной области». Анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С положительных результатов не выявил. Больной госпитализирован. Учитывая размеры образования и наличие болевого синдрома, решено применить оперативное лечение.

В плановом порядке под спинальной анестезией проведена инфильтрация кожи перианальной области раствором прокаина (Новокаин). Выполнено иссечение опухоли, местами до подкожной жировой клетчатки и до поверхностной порции анального жома. Послеоперационный период – гладкий. Гистологическое исследование многочисленных срезов различных участков опухоли выявило морфологические признаки, характерные для гигантских остроконечных кондилом без малигнизации.

Контрольный осмотр пациента, выполненный через 6 месяцев, рецидива заболевания не выявил, однако это не исключает возможности дальнейшего рецидивирования заболевания.

В связи с высокой распространенностью, малоэффективным лечением, высоким процентом рецидивирования, опасностью развития онкозаболеваний проблема ВПЧ в настоящее время остается весьма актуальной. Ни один из современных методов лечения нельзя признать самым эффективным и гарантирующим отсутствие рецидивов. Чтобы не допустить рецидива заболевания, целесообразно периодически исследовать интерфероновый статус для оценки иммунной системы организма. Рекомендуется также динамическое наблюдение, включающее осмотр специалиста 1–2 раза в год и анализ крови на наличие папилломавирусной инфекции. ©



Литература (References)

- Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Breen TE, Fortenberry JD. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis.* 2005;191(2):182–92.
- Кулаков ВИ, Савельева ГМ, Манухин ИБ, ред. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 1072 с. (Kulakov VI, Savel'eva GM, Manukhin IB, editors. *Gynecology: national guideline.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 1072 p. Russian).
- Дубенский ВВ, Максимов МО. Современный взгляд на диагностику и лечение урогенитальной папилломавирусной инфекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2001;(1):51–6. (Dubenskiy VV, Maksimov MO. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of urogenital papillomavirus infection]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2001;(1):51–6. Russian).
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 198 с. (Rogovskaya S.I. *Papillomavirus infection and disorders of uterine cervix.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 198 p. Russian).
- Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med.* 2004;55:319–31.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3–8.
- Rowhani-Rahbar A, Carter JJ, Hawes SE, Hughes JP, Weiss NS, Galloway DA, Koutsky LA. Antibody responses in oral fluid after administration of prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Infect Dis.* 2009;200(9):1452–5.
- Tortolero-Luna G. Epidemiology of genital human papillomavirus. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13(1):245–57.
- Статистические материалы: заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений в 2008–2009 гг. М.; 2010. 119 с. (Disease incidence, resources and activities of dermatovenerological facilities: statistics 2008–2009. Moscow; 2010. 119 p. Russian).
- Palefsky J. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine to prevent anal intraepithelial neoplasia among young men who have sex with men. 26th International Papillomavirus Conference; July 3–8 2010; Montreal, Canada. 2010.
- Dunne EF, Markowitz LE, Hariri S, Datta D, Saraiya M, Unger ER. Strategies to monitor HPV vaccine impact in USA. Abstracts, 25 HPV conference. Sweeden 2009; 2701.
- Franco L, Villa L, Richardson H. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. In: Franco EL, Monsonego J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention.* Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 14–22.
- Soper DE. Genitourinary infections and sexually transmitted diseases. In: Berek J, editor. *Novak's Gynecology.* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 453–70.
- Bosch F, Gissman L, Kocken M. European Consensus Statement on "HPV Vaccination and Colposcopy" Prepared on behalf of the European Federation for Colposcopy. EFC conference. Berlin; 2010. p. 97–100.
- Аруин ЛИ, Капуллер ЛЛ, Исаков ВА. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998. 496 с. (Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. *Morphological diagnosis of gastric and intestinal diseases.* Moscow: Triada-X; 1998. Russian).
- Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health.* 2004;36(1):11–9.
- Sexually transmitted infections quarterly report: Anogenital warts and HSV infection in England and Wales. *CDR Wkly.* 2001;11(35): 546–8.
- Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Fukumoto L. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis.* 2002;35(Suppl 2):S210–24.
- Brotherton J, Fridman M, Saville M, Gertig D. First indication of a possible impact on cervical abnormalities following a national HPV vaccination program in Victoria, Australia. Updated July 2010. Abstract # 508, presented at IPV 2010, Montreal.

Perianal condylomas: clinical symptoms, diagnosis and treatment opportunities

Antipova E.V. • Filippenko V.A. • Kuznetsova E.V. •
Fabrikova E.A. • Davidovich D.L. • Solomka A.Ya.

The article discusses current data on the prevalence and clinical manifestations of papillomavirus infection. Burning issues of diagnosis and treatment are delineated. Experience-based

recommendations on the diagnosis and treatment of papillomavirus infection are presented.

Key words: papillomavirus infection, human papilloma virus, perianal condylomas.

Antipova Elena Vyacheslavovna – MD, PhD, the Head of the Coloproctology diagnostic department¹

✉ 10 Pistoovaya ul., Moscow, 127015, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 772 46 46. E-mail: lenakdo@mail.ru

Filippenko Vladimir Anatol'evich – the Head of the Admission and Diagnostic Department¹

Kuznetsova Elena Vyacheslavovna – coloproctologist, Coloproctology diagnostic department¹

Fabrikova Elena Aleksandrovna – coloproctologist, Coloproctology diagnostic department¹

Davidovich Denis Leonidovich – MD, PhD, coloproctologist, Coloproctology diagnostic department¹
✉ 10 Pistoovaya ul., Moscow, 127015, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 471 68 23. E-mail: denisdavidovich@mail.ru

Solomka Aleksandr Yasonovich – coloproctologist, Coloproctology diagnostic department¹

¹ City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department; 10 Pistoovaya ul., Moscow, 127015, Russian Federation



Индинол Форто и Эгаллохит в терапии остроконечных и гигантских кондилом

Молочков В.А. • Молочкова Ю.В.

Генитальная папилломавирусная инфекция – одна из самых частых инфекций, передаваемых половым путем. Однако ее лечение все еще недостаточно эффективно и нередко сопровождается рецидивами.

В статье приводятся собственные данные по применению индолкарбинола (препарат Индинол Форто) у 75 больных, страдавших остроконечными кондиломами половых органов или перианальной области, кондиломами Бушке – Левенштейна и бовеноидным папулезом, с целью профилактики рецидивов генитальных

бородавок после фотодинамической терапии (ФДТ), криодеструкции, электрокоагуляции, аппликации Мардил Селеном. Удаление гигантских кондилом Бушке – Левенштейна у 7 больных проводилось методом ФДТ, по окончании которой на очаг поражения наносился гель Эгаллохит. Индолкарбинол применялся по 400 мг/сут в течение 3 месяцев в комплексе с интерфероном альфа-2b (препарат Виферон) по 1 млн МЕ в сутки в течение 1–3 месяцев.

Рецидивов после лечения генитальных бородавок в сроки наблюдения от 5 месяцев до 9 лет

(в среднем $3,9 \pm 2,7$ года) не было. Применение Эгаллохита обеспечивало формирование на месте излеченных методом ФДТ гигантских кондилом Бушке – Левенштейна тонких, приемлемых в косметическом отношении участков рубцовой атрофии.

Подробно описаны три клинических наблюдения пациентов с гигантской кондиломой Бушке – Левенштейна.

Ключевые слова: генитальные бородавки, гигантская кондилома Бушке – Левенштейна, индолкарбинол, Эгаллохит.

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 01 63.
E-mail: derma@monikiweb.ru

Молочкова Юлия Владимировна – науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Особая значимость проблемы папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий обусловлена высокой контагиозностью, широкой распространенностью и онкогенным потенциалом ее возбудителя – вируса папилломы человека (ВПЧ). Генитальная ПВИ – одна из самых частых инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). В США она занимает второе место (20 млн инфицированных и 5,5 млн новых случаев ежегодно) [1]. В мире регистрируется до 30 млн случаев ПВИ в год, причем имеется тенденция к нарастанию частоты этой инфекции [2]. В различных географических зонах заболеваемость существенно варьирует и определяется поведенческими, социально-экономическими, медицинскими и гигиеническими факторами.

В Российской Федерации показатель заболеваемости ПВИ, составивший в 2008 г. 38,5 случая на 100 тыс. населения, не отражает истинных масштабов распространенности инфекции [3]. Это связано со сложностью выявления ее субклинических и латентных форм у обоих половых партнеров, что крайне важно для эффективной профилактики и лечения генитального рака (например, шейки матки). Именно ВПЧ-инфекция признана главным фактором его развития: рак выявляется у 20–46% сексуально активных женщин [4] и более чем

у 20% гетеросексуальных мужчин [5]. Генитальная ПВИ также играет ведущую роль в развитии предрака и рака вульвы, влагалища, полового члена, ануса [6, 7] и глотки [8].

Генитальная ВПЧ-инфекция приводит к развитию аногенитальных бородавок, классической формой которых являются остроконечные кондиломы – доброкачественные мягкие папилломатозные разрастания в аногенитальной области, обычно обусловленные ВПЧ 6-го и 11-го типов (реже – других, в том числе высокоонкогенных). В целом из 150 идентифицированных типов ВПЧ не менее 35 (16-й, 18-й и др.) могут вызывать дисплазию и рак слизистых оболочек (вульва, половой член, анус), а 15 типов ВПЧ высокого онкогенного риска выявляются при раке шейки матки, смертность от которого достигает 250 тыс. случаев в год [9].

Как и другие ИППП, ПВИ регистрируется преимущественно в молодом возрасте с пиком заболеваемости в 18–25 лет. ВПЧ заражаются около 80% сексуально активных людей, которые могут страдать клинически выраженными формами инфекции или быть вирусоносителями [10].

В связи с тенденцией к спонтанному регрессу очагов ПВИ и уменьшением частоты повторного инфицирования ВПЧ распространенность ПВИ после 25–30 лет снижается. Однако начинает

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



существенно нарастает частота дисплазий и рака шейки матки, пик которого приходится на возрастную отметку 45 лет [11]. Это связано с тем, что в доброкачественных образованиях дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) ВПЧ часто обнаруживается в эписомальном состоянии, тогда как в основе ВПЧ-индуцированного канцерогенеза лежат два патогенетических механизма: интеграция вирусной ДНК в хромосому инфицированных клеток, вследствие чего наступает активный синтез онкобелка E7, и способность трансформированных клеток метаболизировать эстрадиол с образованием «агрессивного» метаболита 16 α-ОН1, активирующего экспрессию онкогена E7. В результате обеспечивается пролиферативная активность формирующегося опухолевого клона и блокируется противовирусная иммунологическая защита [1, 12].

Важной в эпидемиологическом и клиническом отношении особенностью ПВИ считается длительность инкубационного периода, варьирующая от нескольких месяцев до нескольких лет (в среднем 8 месяцев) [13], что также существенно затрудняет диагностику и лечение [14].

Несмотря на распространенность и высокую частоту злокачественной трансформации, лечение ВПЧ-инфекции все еще недостаточно эффективно и в большинстве случаев основано на деструкции ВПЧ-элементов. Но поскольку клинически непокоренная кожа может содержать вирусную ДНК, разрушение элементов не приводит к элиминации вируса [15]. При этом доказано, что в излечении от таких заболеваний важную роль играет Т-клеточный иммунный ответ на ВПЧ, для индукции которого применяются наружные иммуномодуляторы: крем имиквимод или антигенный препарат (экстракт из *Candida albicans*) и интерферон-α в виде внутриочаговых инъекций [16]. Однако формирование иммунного ответа и клинический эффект во многом зависят от иммунного статуса пациента, причем у больных с выраженным нарушением клеточного иммунитета не только возможны неудачи в лечении, но и имеется высокий риск развития рецидива вследствие неполной элиминации вируса.

На большую эффективность в лечении таких поражений позволяет рассчитывать применение специфической антивирусной терапии, которая приводит к элиминации вирусной инфекции без разрушения пораженной кожи и слизистых оболочек [17]. В этой связи представляют интерес сравнительно недавно установленная эстрогенная зависимость индукции онкогена E7 ВПЧ и связанный с ее устранением способ профилактики и лечения опухолей, обусловленных ВПЧ. Препаратом,

способным разорвать вышеуказанную зависимость и обладающим выраженной активностью по отношению к ВПЧ-ассоциированным заболеваниям, является индолкарбинол (препарат Индиол Форто производства ЗАО «МираксБиоФарма»). На сегодняшний день это пока единственный препарат для лечения ВПЧ-инфекции, который вмешивается в механизм патогенеза инфекционного процесса. Индиол Форто разработан на основе биологически активного соединения индол-3-карбинола (I3C) – фитонутриента, содержащегося в овощах семейства крестоцветных (в основном в разных видах капусты). Противоопухолевая активность I3C как средства профилактики и лечения рака шейки матки была подтверждена в плацебоконтролируемых клинических исследованиях [7]. В частности, было показано, что в присутствии индолкарбинола в ВПЧ-трансформированных клетках цервикальной зоны наблюдается выраженное подавление синтеза онкобелка E7, значительное ингибирование образования агрессивного эстрогенового метаболита 16α-ОНЕ1, индукция апоптоза вирус-инфицированных клеток [12].

Доказано, что в ВПЧ-трансформированных клетках цервикального эндотелия индолкарбинол обладает следующими свойствами:

- снимает эстрадиолзависимую индукцию онкобелка E7 и таким образом резко снижает уровень его экспрессии, препятствуя гормонзависимой пролиферации инфицированных клеток;
- нормализует метаболизм эстрадиола в клетках, инфицированных ВПЧ, предотвращая образование канцерогенного метаболита 16α-ОН1, стимулирующего экспрессию онкогенов ВПЧ;
- индуцирует апоптотические процессы ВПЧ-инфицированных клеток, вызывая избирательную гибель клеток с опухолевыми свойствами [18].

Индолкарбинол эффективен при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях аногенитальной области [19, 20]. Препарат назначается по 400 мг ежедневно (2 раза в день по 2 капсулы) во время еды в течение 1–3 месяцев (не рекомендуется беременным и кормящим матерям, а также пациентам, принимающим средства, снижающие кислотность желудочного сока).

Ниже приводим данные по собственному опыту применения препарата Индиол Форто у 75 больных в возрасте от 19 до 74 лет с целью профилактики рецидивов генитальных бородавок после фотодинамической терапии (ФДТ), криодеструкции или электрокоагуляции. У 55 (24 мужчин и 31 женщины) пациентов были остроконечные

кондиломы половых органов или перианальной области, у 18 (9 мужчин и 9 женщин) – гигантская кондилома Бушке – Левенштейна. У 2 мужчин был бовеноидный папулез. Индолкарбинол назначали по 400 мг в сутки (2 раза в день по 1 капсуле) во время еды в течение 3 месяцев в комплексе с препаратом интерферона альфа-2b (Виферон) по 1 млн МЕ в сутки в течение 1–3 месяцев.

Удаление генитальных бородавок у 6 мужчин и 5 женщин проводилось методом криодеструкции, у 4 мужчин и 8 женщин – методом электрокоагуляции, у 7 мужчин и 8 женщин – путем выпаривания на аппарате Сургитрон, у 14 мужчин и 18 женщин – с помощью аппликаций Мардил Селена. Больные с гигантской кондиломой Бушке – Левенштейна (3 мужчин) получали внутриочаговые инъекции рекомбинантного интерферона альфа-2b (Интрон А). Метод ФДТ был использован у 3 мужчин и 4 женщин. В результате лечения во всех случаях наступило клиническое выздоровление.

Что касается удаления гигантских кондилом Бушке – Левенштейна методом ФДТ у 3 мужчин и 4 женщин, то оно проводилось с применением внутриочагового фотосенсибилизатора Фотолон (комплекс хлорина Е6 и его производных с поливинилпирролидоном, пик поглощения – 666 нм) и лазерного аппарата ЛАМИ (длина волны – 662 нм, мощность излучения на конце световода – 1,3 Вт). По окончании ФДТ на очаг поражения наносился гель Эгаллохит 3–4 раза в сутки на протяжении 12–14 дней.

Рецидивов после лечения генитальных бородавок в сроки наблюдения от 5 месяцев до 9 лет (в среднем $3,9 \pm 2,7$ года) не было. Применение Эгаллохита обеспечивало формирование на месте излеченных с помощью ФДТ гигантских кондилом Бушке – Левенштейна более тонких, чем рубцы, и приемлемых в косметическом отношении участков рубцовой атрофии.

Пациентам без клинических проявлений ВПЧ-инфекции после подтвержденного положительного результата на носительство ВПЧ рекомендуется проведение месячного курса терапии индолкарбинолом (в соответствующих дозировках) с последующим присоединением в течение 1–3 месяцев иммуномодулирующей терапии: интерфероном альфа-2b (Виферон), меглюмина акридонатацетатом (Циклоферон), азоксимера бромидом (Полиоксидоний), другими препаратами интерферона или его индукторами в стандартных дозировках.

Больным с наличием клинических проявлений ВПЧ-ассоциированного заболевания после начального лечения, которое, как правило, направлено на

удаление очагов поражения вирусом и осуществляется с применением методов физической или химической деструкции, также рекомендуется проведение месячного курса терапии индолкарбинолом с последующим присоединением в течение 1–3 месяцев иммуномодулирующих препаратов. При распространенных, резистентных к терапии процессах больного следует направить к смежным специалистам, особенно если речь идет о цервикальных, анальных бородавках или папилломах гортани.

Поскольку в большинстве случаев больные с генитальными бородавками страдают и другими ИППП, их половые партнеры должны быть также соответствующим образом обследованы, в том числе на ВПЧ и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Лечение генитальных бородавок, как и других ИППП, следует выполнять обоим половым партнерам, причем в период терапии им следует воздержаться от половых отношений. После окончания лечения необходима барьерная контрацепция сроком до 6 месяцев. Приводим клинические примеры.

Наблюдение 1

Больной К. 23 лет поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНКИ) с жалобами на болезненные высыпания в области паховых складок, боли в правом плечевом, голеностопных и коленных суставах.

Болен около 4 лет, когда впервые появились боли в голеностопных и коленных суставах. В отделении кардиопульмонологии МОНКИ был поставлен диагноз «болезнь Бехтерева, периферическая форма». Назначено лечение метилпреднизолоном (Метипред) в дозе 20 мг в сутки, джозамицином (Вильпрафен) – 250 мг 4 раза в сутки, мелоксикамом (Мовалис) – 7,5 мг 2 раза в сутки, после чего наступило улучшение. Через 2 месяца венерологом по месту жительства в материале из уретры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были выявлены *Mycoplasma hominis*. Продолжали беспокоить боли в суставах и утренняя скованность по 10–30 минут, по поводу чего больной получал диклофенак.

Зимой 2008 г. в правом паху появились узелки белого цвета. По этому поводу не лечился. Летом 2009 г. после поездки на юг количество узелков в паху быстро увеличилось, кожа над ними покраснела, они стали сливаться между собой с образованием конгломерата величиной со сливу. Вскоре такие же мелкие узелки появились в левой паховой складке. В декабре 2010 г. в материале из уретры были обнаружены *Chlamydia trachomatis*. По этому поводу не лечился. Боль в паховых складках и суставах



нижних конечностей мешала ходить, в связи с чем больной был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ.

При поступлении: в области правой паховой складки имеется болезненный при пальпации экзофитный испещренный бороздами узел в виде цветной капусты размером 2,3×2,4 см и высотой около 1 см. Кожа над ним красного цвета, мацерирована, в бороздах – скопление экссудата с неприятным запахом. На всем протяжении паховых складок по периферии узла множество мелких бело-розовых узелков мягкой консистенции диаметром 0,2–0,5 см с ножкой в основании (рис. 1а).

Наружные половые органы сформированы правильно, рост волос – по мужскому типу. Губки уретры гипертрофированы, склеены, свободных выделений нет.

При сухой уретроскопии выявлены тотальный уретрит, мягкий инфильтрат передней уретры, литтреит, морганит, катаральный колликулит. При пальпации предстательная железа в форме каштана, границы ее четкие, продольная бороздка выражена; левая доля увеличена в размере, с бугристой поверхностью, местами с западением; семенные пузырьки не пальпируются. В секрете предстательной железы количество лейкоцитов – до 30 в поле зрения (× 400), лецитиновых зерен – немного. Диагностирован хронический фолликулярный простатит, подтвержденный данными трансректального ультразвукового исследования предстательной железы и результатами анализа секрета предстательной железы. В материале из уретры методом ПЦР в реальном времени обнаружены *S. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *M. hominis*.

При исследовании сыворотки крови (08.02.2010) методом иммуноферментного анализа к роду хламидий IgM- и IgA-антитела не выявлялись, IgG-антитела выявлены в титре 1:100. К *S. trachomatis* – IgG-антитела выявлены в повышенном титре 1:100, IgA-антитела не выявлялись, IgG-антитела к белку теплового шока *S. trachomatis* с молекулярным весом 60 кДа (сБТШ-60) – в титре 1:50. Отмечено также повышение уровня противохламидийных секреторных IgA-антител в семенной плазме (оптическая плотность (ОП) = 0,283, положительный результат ОП > 0,038).

В реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) биоптата видимо здоровой кожи (04.02.2010) найдены диффузные отложения IgG в основном веществе сосочкового и сетчатого слоев дермы, а также в сосудах сосочкового слоя дермы.

Общий анализ крови и мочи – без патологии. В биохимическом анализе крови общий белок – 86 г/л, в остальном – без патологии. Сахар в крови в норме. Серологический анализ крови на сифилис, ВИЧ и гепатиты отрицательный.

Консультация офтальмолога: хронический конъюнктивит.

На электрокардиограмме: ритм синусовый, вертикальное направление электрической оси сердца.

Рентгенологически: обнаружены правосторонний сакроилеит, начальные признаки артроза подтаранных суставов. Пяточные шпоры.

На основании наличия хронического хламидийного уретропростатита (персистирующий урогенитальный хламидиоз, обусловленный сБТШ-60), асимметричного сакроилеита, артроза подтаранных суставов и пяточных шпор, а также конъюнктивита, положительного теста «умышленной провокации» и выявления в реакции ПИФ депозитов IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы больному установлен диагноз «болезнь Рейтера II (инфекционно-токсическая стадия); гигантская кондилома Бушке – Левенштейна паховых складок».

Назначено лечение: интерферон-γ (Ингарон) внутримышечно по 500 МЕ в сутки ежедневно, всего 10 введений; бетаметазон (Дипроспан) внутримышечно 2 мг однократно; индолкарбинол (Индиол Форто) внутрь по 1 капсуле 2 раза в сутки; Гемодез внутривенно капельно по 400 мл через день; пефлоксацин (Абактал) лимфотропно в голень на гиалуронидазе (Лидаза) по 400 мг, всего 12 раз; инстилляции уретры соком каланхоэ с прокаином (Новокаин) через день; массаж предстательной железы ежедневно; крайневывсоочастотная терапия предстательной железы; туширование семенного бугорка 10% раствором нитрата серебра 1 раз в неделю; 0,1% тетрациклиновая мазь на конъюнктиву глаз; криодеструкция кондиломы с последующим назначением индолкарбинола по 400 мг в сутки.

В результате лечения исчезли боли в суставах и явления конъюнктивита, разрешились остроконечные кондиломы и гигантская кондилома Бушке – Левенштейна (рис. 1б).

К 18.06.2010 титр IgG-антител к *S. trachomatis* снизился до 1:50, титр IgG-антител к сБТШ-60 составил 1:50, а уровень противохламидийных секреторных IgA-антител в семенной плазме снизился до 0,096 (ОП > 0,034).

К 13.10.2010 после перенесенной пневмонии и ее лечения антибиотиками – джозамицином (Вильпрафен)



Рис. 1. Гигантская кондилома Бушке – Левенштейна паховой складки: экзофитный испещренный бороздами узел в виде цветной капусты с множественными остроконечными кондиломами-сателлитами: **А** – до лечения, **Б** – после лечения

и тетрациклином – в сыворотке крови определялись антитела к *Chlamydia pneumoniae* в диагностическом титре IgM – 1:50, IgG – 1:100, IgA – 1:50; появились антитела классов IgM и IgA к роду хламидий (1:50 и 1:100 соответственно). Титр IgG к роду хламидий повысился до 1:200; выше стал титр к сБТШ-60 (1:200). Титр же IgG к *C. trachomatis* оставался прежним – 1:50, а уровень противохламидийных секреторных IgA-антител в семенной плазме снизился до ОП=0,078.

К 07.02.2011 антитела к *Chlamydia pneumoniae* в диагностическом титре не выявлялись, как и антитела классов IgM и IgA к роду хламидий; титр IgG-антител к роду хламидий снизился до 1:100, титр IgG-антител к *C. trachomatis* оставался прежним (1:50), титр IgG-антител к сБТШ-60 составил 1:50, а уровень противохламидийных секреторных IgA-антител в семенной плазме снизился до ОП=0,076. К 19.10.2011 титр IgG-антител к *C. trachomatis* и сБТШ-60 оставался на уровне 1:50. Произошло дальнейшее снижение уровня противохламидийных секреторных IgA-антител до 0,066. При контрольном осмотре через 2 года рецидива гигантской кондиломы Бушке – Левенштейна не отмечено.

Наблюдение 2

Больной Ш. 56 лет поступил в кожную клинику МОНИКИ с жалобами на узел в области левой паховой складки. Болен около 3 лет, когда впервые заметил несколько узелковых элементов в области левой паховой складки. Не лечился. Постепенно за полтора года их количество и размеры увеличивались, в том числе за счет слияния элементов в крупные конгломераты, иногда болезненные. В связи с высыпаниями обратился к дерматовенерологу по месту жительства, который диагностировал остроконечные кондиломы и провел их криодеструкцию. Однако вскоре процесс рецидивировал и стал еще более распространенным, по поводу чего больной получал ФДТ. Через полмесяца наступил новый рецидив, в связи с чем больной обратился в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ.

При осмотре: в области левой пахово-бедренной складки обнаружена бляшка диаметром 1,1 см и высотой 0,3 см. Она образована мелкими экзофитными розовыми узелками диаметром от 1 до 3 мм и по форме напоминает цветную капусту. Кожа над очагом поражения мацерирована (рис. 2а). На основании клинической картины заболевания был установлен диагноз «гигантская кондилома Бушке – Левенштейна левой паховой складки».

Назначено лечение: индолкарбинол (Индинол Форто) внутрь по 400 мг/сут; внутривенные инъекции интерферона альфа-2b (Интрон А) по 1,5 млн МЕ через день, всего 9 инъекций.

Сразу после окончания курса интерферонотерапии наступило клиническое улучшение с уплощением

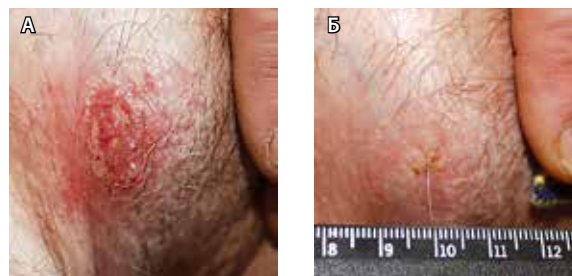


Рис. 2. Гигантская кондилома Бушке – Левенштейна левой пахово-бедренной складки в виде мацерированной бляшки, образованной мелкими экзофитными розовыми узелками: **А** – до лечения, **Б** – после лечения

кондиломатозных элементов, а местами – их полным регрессом. Через 1 месяц после завершения курса приема Индинола Форто на месте бывших высыпаний наблюдался слегка депигментированный участок рубцовой атрофии (рис. 2б). При контрольном осмотре через год рецидива не было.

Наблюдение 3

Больная Т. 21 года обратилась в кожную клинику МОНИКИ с жалобами на высыпания в области половых губ и перианальной области. Больна около полугода, не лечилась.

При осмотре: в области левой малой половой губы конгломерат неправильной формы диаметром 2,5 см, состоящий из нескольких узлов с желтой веррукозной поверхностью. В складках между узлами кожа мацерирована, покрыта серым налетом с неприятным запахом. В перианальной области множественные мягкой консистенции узелки светло-розового цвета, диаметром от 1 до 3 мм на ножке. Установлен диагноз «гигантская кондилома Бушке – Левенштейна вульвы. Перианальные остроконечные кондиломы».

При ПЦР-исследовании в режиме реального времени в очаге поражения был обнаружен ВПЧ 56-го типа. После ФДТ и последующего местного нанесения Эгаллохита на очаг поражения быстро (эпителизация произошла за 12 дней) наступило клиническое выздоровление. С целью профилактики рецидива в течение 1 месяца больная получала индолкарбинол (Индинол Форто) внутрь по 200 мг 2 раза в сутки до еды и в течение 2 месяцев – свечи с интерфероном альфа-2b (Виферон) ректально по 1 млн МЕ ежедневно. Через 14 месяцев после окончания лечения рецидива заболевания не было.

Таким образом, Индинол Форто следует рассматривать в качестве эффективного иммуностропного препарата, который в комплексе с препаратами интерферона может с успехом применяться для профилактики рецидива остроконечных и гигантских кондилом после их криодеструкции, электрокоагуляции, ФДТ и других методов лечения. ©

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.



Литература (References)

- Kribbauer R, Lenz P, Okun MM. Human papillomavirus. In: Bologna JL, editor. *Dermatology*. Edinburg: Mosby; 2002. p. 1217–34.
- Schellenbacher C, Kwak K, Fink D, Shafti-Keramat S, Huber B, Jindra C, Faust H, Dillner J, Roden RB, Kirnbauer R. Efficacy of RG1-VLP vaccination against infections with genital and cutaneous human papillomaviruses. *J Invest Dermatol*. 2013;133(12):2706–13.
- Рахматулина МР. Новые возможности комплексной терапии аногенитальной папилломавирусной инфекции. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;23(2):79–84. (Rakhmatulina MR. [New potential of the complex therapy of anogenital papilloma viral infection]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011;(2):79–84. Russian).
- Baken LA, Koutsky LA, Kuypers J, Kosorok MR, Lee SK, Kiviati NB, Holmes KK. Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. *J Infect Dis*. 1995;171(2):429–32.
- Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(1):21–31.
- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111(2): 278–85.
- Zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1288(2):F55–78.
- Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013; 445(1–2):21–34.
- De Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013; 445(1–2):2–10.
- Wen LM, Estcourt CS, Simpson JM, Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? *Sex Transm Infect*. 1999;75(5):312–6.
- Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ, Wheeler CM. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis*. 2001;183(11): 1554–64.
- Киселев ВИ. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Дмитрийд График Групп; 2004. 180 с. (Kiselev VI. Human papilloma virus in the development of cervical cancer. Moscow: Dmitriy Grafik Grupp; 2004. 180 p. Russian).
- Henquet CJ. Anogenital malignancies and premalignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(8):885–95.
- Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J, Reingold A, Manos MM. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA*. 1991;265(4):472–7.
- Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med*. 1985;313(13): 784–8.
- Horn TD, Johnson SM, Helm RM, Roberson PK. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens: a single-blinded, randomized, and controlled trial. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):589–94.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1645–51.
- Jin L, Qi M, Chen DZ, Anderson A, Yang GY, Arbeit JM, Auburn KJ. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice. *Cancer Res*. 1999;59(16):3991–7.
- Маликова ЛВ, Нечунаева ТГ, Задонцева НС, Лазарев АФ. В: Лазарев АФ, ред. Профилактика и лечение злокачественных новообразований в современных условиях. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Барнаул; 2007. с. 152. (Malikova LV, Nechunaeva TG, Zadontseva NS, Lazarev AF. In: Lazarev AF, editor. *Prevention and treatment of malignancies in the current context. All-Russia Research-to-Practice Conference proceedings*. Barnaul; 2007. p. 152. Russian).
- Молочков ВА, Семенова ТБ, Киселев ВИ, Молочков АВ. Генитальные вирусные инфекции. Руководство для венерологов. М.: БИНОМ; 2009. (Molochkov VA, Semenova TB, Kiselev VI, Molochkov AV. *Genital viral infections. Guidance for Venereologists*. Moscow: BINOM; 2009. Russian).

Indinol Forto and Egallohit in the treatment of condyloma acuminata and giant condyloma

Molochkov V.A. • Molochkova Yu.V.

Molochkov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of the Dermato-venereology and Dermato-Oncology Department¹
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
 Tel.: +7 (495) 631 01 63.
 E-mail: derma@monikiweb.ru

Molochkova Yuliya Vladimirovna – Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Genital papilloma virus is one of the commonest sexually transmitted disease. Its treatment is still under development and relapses are frequent.

The article presents the results of the study of indolecarbinol (Indinol Forto) for the prevention of recurrent genital warts in 75 patients with genital or anal condyloma acuminata, Buschke-Lowenstein tumor and bowenoid papulosis, after photodynamic therapy (PDT), cryodestruction, electrocoagulation or Mardil Selen application. Seven patients with Buschke-Lowenstein tumor underwent PDT with subsequent application of Egallohit gel on the lesions. Indolecarbinol 400 mg daily was prescribed for 3 months in combination

with alpha2b-interferon (Viferon) 1 million IU daily during 1–3 months.

No recurrences were observed during follow-up (mean follow-up duration was 3.9 ± 2.7 years, from 5 months to 9 years). In patients with Buschke-Lowenstein tumor, PDT with subsequent Egallohit application resulted in the formation of thin and cosmetically acceptable zones of atrophic scars.

The article includes three case reports of patients with Buschke-Lowenstein tumor.

Key words: genital warts, Buschke-Lowenstein tumor, indolecarbinol, Egallohit.

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



Фотоферез в комплексном лечении урогенитального реактивного артрита (болезни Рейтера)

Петрова М.С. • Кильдюшевский А.В. • Молочкова Ю.В.

В статье сообщается об успешном применении метода экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотофереза) в комплексном лечении 9 пациентов с урогенитальным реактивным артритом (болезнью Рейтера).

Ключевые слова: урогенитальный реактивный артрит, болезнь Рейтера, фотоферез.

Петрова Марина Сергеевна – науч.

сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 408 10 51. E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

Кильдюшевский Александр

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

Молочкова Юлия

Владимировна – науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Урогенитальный реактивный артрит, или болезнь Рейтера, проявляется сочетанным поражением мочеполовых органов в форме негонококкового (хламидийного) уретрита, воспалением суставов по типу асимметричного реактивного артрита, поражением глаз, кожи, сердца и др. [1, 2]. Это не только наиболее частая причина острого артрита у мужчин сексуально активного возраста [3, 4], но и довольно сложная междисциплинарная проблема, прежде всего для ревматологов, дерматовенерологов и терапевтов [1]. Важную роль в развитии урогенитального реактивного артрита играют иммунные механизмы [5], что позволяет рассчитывать на возможность совершенствования подходов к диагностике и лечению этого заболевания с применением методов иммунологии [6, 7, 8].

В последние годы лечение урогенитального реактивного артрита основано на длительном (2–3 месяца) применении противохламидийных антибиотиков [6], цитостатических препаратов (метотрексат, азатиоприн и др.), иммуносупрессантов, ароматических ретиноидов [9, 10, 11], которые даже при комплексном применении зачастую неэффективны. В связи с этим заболевание является частой причиной инвалидизации, в том числе мужчин молодого возраста [12]. Назначение же блокаторов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) – инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба [13, 14] – при заболеваниях, вызванных инфекцией, может дать непредсказуемый результат, поскольку ФНО-α является ключевым компонентом защиты организма от инфекций. А значит, до получения результатов контролируемых исследований эти препараты рекомендуется применять

лишь при урогенитальном реактивном артрите, рефрактерном к обычной терапии [15, 16, 17]. При анализе литературы, посвященной лечению урогенитального реактивного артрита, наше внимание привлекли сообщения об успешном применении при СПИД-ассоциированном урогенитальном реактивном артрите метода экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотофереза).

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности использования в комплексном лечении больных урогенитальным реактивным артритом метода фотофереза, который с успехом применяется при лечении больных такими аутоиммунными заболеваниями, как псoriasis, системная красная волчанка, системная склеродермия.

Под нашим наблюдением находились 9 пациентов (7 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 22 до 46 лет, страдающих урогенитальным реактивным артритом II стадии. В 2 случаях выявлена острая форма заболевания со среднетяжелым течением, в 7 – хроническая форма со среднетяжелым течением. Ранее 6 больных безуспешно лечились в других учреждениях, в том числе глюкокортикостероидными препаратами (внутрь) или внутримышечными инъекциями бетаметазона (Дипроспан).

В отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) пациенты получали комплексное лечение бетаметазоном 1 мл внутримышечно (1–2 инъекции), антибиотикотерапию противохламидийными препаратами – спирамицин (Ровамицин) лимфотропно в голень на гиалуронидазе (Лидаза) (15 инъекций), ферментотерапию – Вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в сутки 20 дней, физиотерапию (крайневысоко-частотная терапия, барокамера). Назначалось также адекватное местное лечение: мужчинам – массаж предстательной железы, инстилляции уретры соком каланхоэ с прокаинам (Новокаин),

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



туширование семенного бугорка 10% нитратом серебра; женщинам – ванночки с 2% серебра протеинатом (Протаргол) в глицерине, тампоны с субстратом Балдонской грязи. В качестве симптоматической терапии использовались нестероидные противовоспалительные препараты.

В результате лечения у всех больных было отмечено не только клиническое и микробиологическое излечение хронического хламидийного уретропростатита (сальпингоофорита), но и уменьшение отечности и гиперемии пораженных суставов, исчезновение в них боли и утренней скованности, в связи с чем была отменена глюкокортикостероидная

и симптоматическая терапия. Лечение способствовало нормализации супрессорной функции Т-лимфоцитов с уменьшением пролиферации CD4⁺-клеток и дифференцировки наивных Т-супрессоров со стимуляцией продукции цитокинов, характерных для Th1-типа иммунного ответа.

С помощью реакции прямой иммунофлюоресценции видимо здоровой кожи было констатировано уменьшение интенсивности или отсутствие характерного для урогенитального реактивного артрита отложения депозитов иммуноглобулинов класса G в верхней части сетчатого и сосочкового слоев дермы [6, 17].

Литература (References)

1. Ковалев ЮН, Ильин ИИ. Болезнь Рейтера. Челябинск: Вариант-книга; 1993. 224 с. (Kovalev YuN, Il'in II. Reiter's disease. Chelyabinsk: Variant-kniga; 1993. 224 p. Russian).
2. Carter JD, Gérard HC, Espinoza LR, Ricca LR, Valeriano J, Snelgrove J, Oszust C, Vasey FB, Hudson AP. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1311–6.
3. Хансфилд Х. Заболевания, передающиеся половым путем. Цветной атлас-справочник. [Пер. с англ.]. М.: БИНОМ; 2004. 296 с. (Handsfield H. Sexually transmitted diseases. Color reference atlas. Moscow: BINOM; 2004. 296 p. Russian).
4. Arora S, Arora G. Reiter's disease in a six-year-old girl. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(4):285–6.
5. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(7):655–8.
6. Magro CM, Crowson AN, Peeling R. Vasculitis as the basis of cutaneous lesions in Reiter's disease. *Hum Pathol.* 1995;26(6):633–8.
7. Mazzoli S, Meacci F, Cosco E, Poggiali C. Clinical consequences of immune responses to Chlamydia in men. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1996;4(3):136–42.
8. Молочков ВА, Альбанова ВИ, Петрова МС, Белецкая ЛВ. Результаты сравнительных гистологических и иммуноморфологических изменений кожи при болезни Рейтера и псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2001;(3):13–7. (Molochkov VA, Al'banova VI, Petrova MS, Beletskaya LV. [Comparison of histological and immunomorphological skin changes in Reiter's disease and psoriasis]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2001;(3):13–7. Russian).
9. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, Budiman-Mak E, Balettra DJ, Blackburn WD, Cannon GW, Inman RD, Alepa FP, Mejias E, Cohen MR, Makkena R, Mahowald ML, Higashida J, Silverman SL, Parhami N, Buxbaum J, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1996;39(12):2021–7.
10. Louthrenoo W. Successful treatment of severe Reiter's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection with etretinate. Report of 2 cases. *J Rheumatol.* 1993;20(7):1243–6.
11. Williams HC, Du Vivier AW. Etretinate and AIDS-related Reiter's disease. *Br J Dermatol.* 1991;124(4):389–92.
11. Yli-Kerttula T, Möttönen T, Toivanen A. Different course of reactive arthritis in two HLA-B27 positive brothers with fatal outcome in one. *J Rheumatol.* 1997;24(10):2047–50.
12. Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR. TNF involvement and anti-TNF therapy of reactive and unclassified arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 Suppl 28):S130–4.
13. Kaipainen-Seppänen O, Niinisalo H, Korpiälä T, Virolainen J. Treatment of reactive arthritis with infliximab. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(2):122–4.
14. Felipe OJ, Beltrán A, Romero MC, Valle RR. Clinical response to infliximab in a patient diagnosed with reactive arthritis at the hospital militar central in Bogota. *J Clin Rheumatol.* 2006;12 Suppl 4:S68.
15. Rihl M, Klos A, Köhler L, Kuipers JG. Infection and musculoskeletal conditions: Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6):1119–37.
16. Flores D, Marquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(1):37–59.
17. Молочков ВА, Ильин ИИ. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина; 2004. 288 с. (Molochkov VA, Il'in II. Chronic urethrogenic prostatitis. Moscow: Meditsina; 2004. 288 p. Russian).

Photopheresis in the comprehensive treatment of urogenital reactive arthritis (Reiter's disease)

Petrova M.S. • Kil'dyushevskiy A.V. • Molochkova Yu.V.

The article reports successful use of extracorporeal photochemotherapy (photopheresis) in the comprehensive treatment of 9 patients with urogenital reactive arthritis (Reiter's disease).

Key words: urogenital reactive arthritis, Reiter's disease, photopheresis.

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

Petrova Marina Sergeevna – Research Associate, Dermatovenerology and Dermato-Oncology Department¹
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 408 10 51.
 E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

Kil'dyushevskiy Aleksandr Vadimovich – MD, PhD, Professor, Leading Research Associate, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Molochkova Yuliya Vladimirovna – Research Associate, Dermatovenerology and Dermato-Oncology Department¹



Силденафил и хронический простатит

Молочков В.А.

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 01 63.
E-mail: derma@monikiweb.ru

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

Предстательная железа анатомически и функционально тесно связана с уретрой, половыми железами и другими органами малого таза. Ее воспаление почти неизбежно сопровождается воспалением других мочеполовых органов, а также нарушениями половой функции, спермограммы, психоэмоциональной сферы, а у пожилых мужчин – доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Представляется целесообразным применение ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа

силденафила в комплексе реабилитационных мер после лечения хронического простатита, поскольку этот препарат способен устранять эректильную дисфункцию, тестикулярную недостаточность и депрессию, которые не исчезают на фоне стандартной терапии хронического простатита.

Ключевые слова: хронический простатит, силденафил, эректильная дисфункция, лечение, реабилитация.

Воспаление предстательной железы практически никогда не протекает изолированно. Условия полового инфицирования определяют наличие заднего уретрита, а тесная анатомическая и функциональная связь предстательной железы с мочевыводящими путями, половыми железами и другими органами малого таза – закономерность воспалительного поражения других органов мочеполовой системы [1]. Поскольку предстательная железа иннервируется от *n. hypogastricus* (симпатические волокна), *n. erigentes*, *n. pudendus* (парасимпатические волокна) и *n. pelvicus*, снабжающих другие тазовые органы, хронический простатит проявляется разнообразием субъективных ощущений и функциональных расстройств. Более того, многочисленные и разнообразные нарушения, вызываемые воспалением предстательной железы, дополняются нервно-психическими расстройствами [2, 3].

Несмотря на возможность возникновения различных по характеру и интенсивности субъективных ощущений и функциональных расстройств, субъективные явления у больных

хроническим простатитом малохарактерны и зависят как от давности, интенсивности и распространенности патологического процесса, так и от состояния нервной системы. Часто хронический простатит не сопровождается никакими расстройствами, протекает асимптомно и выявляется случайно при урологическом обследовании.

Субъективные расстройства при простатите сводятся к зуду, жжению в уретре и парестезиям (ощущениям давления, тяжести, переполнения) в промежности и прямой кишке, которые возрастают при длительном сидении на одном месте или езде в автомобиле. Боль может усиливаться при дефекации и иррадиировать вдоль полового члена, в мошонку, крестец, поясницу, бедро или принимать характер периодически повторяющихся мучительных невралгических приступов.

Функциональные расстройства при хроническом простатите могут наблюдаться со стороны мочевого аппарата (частые и болезненные позывы к мочеиспусканию, постоянные или только по ночам; частичная задержка мочи и др.), нервной системы и психики (главным образом в форме вторичного неврастенического синдрома),



а также в виде нарушений половой функции (слабая эрекция, преждевременная эякуляция, утрата оргазма).

При хроническом простатите из-за понижения рецепторной чувствительности половых органов копулятивные фазы претерпевают изменения: в 36,2% наблюдаются нарушения адекватной эрекции, в 30,1% – эякуляции, в 9,9% – изменения оргазма, в 13,7% – либидо. При этом спонтанная и адекватная эрекция, а также эякуляция в большей степени нарушаются при катаральном простатите, а нарушения либидо и одновременно нескольких фаз копуляции встречаются при разных формах простатита примерно с одинаковой частотой [4]. Столь разнообразные расстройства половой функции могут встречаться как у больных хроническим простатитом, так и у лиц без урологических заболеваний, становясь причиной конгестии (застоя) в органах малого таза и способствуя ее развитию.

Расстройства половой функции часто возникают при невротических реакциях, обусловленных разными причинами: эстрогенизацией гормонального фона и наличием тестикулярной недостаточности, постоянной фиксацией внимания больных на своем состоянии. В формировании невроза имеет значение длительное раздражение в результате воспаления огромного числа нервных окончаний, заложенных в предстательной железе.

Большая роль нарушений половой функции в развитии хронического воспаления предстательной железы подтверждает важность мер, направленных на восстановление половой функции не только у больных хроническим простатитом, но и у здоровых мужчин.

Эффективным средством устранения эректильной дисфункции считается препарат силденафил, который относится к ингибиторам фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Кроме того, он служит важным компонентом мер, направленных на эякуляторную составляющую мужского копулятивного цикла [5, 6, 7], и применяется в лечении преждевременной эякуляции, интравагинальной задержки семяизвержения и для стабилизации эякуляторного контроля у мужчин без клинически значимых нарушений эякуляции [8].

Поскольку эректильная дисфункция, нарушения эякуляции и мочеиспускания имеют ряд общих факторов риска в связи с наличием в тканях предстательной железы экспрессии синтазы оксида азота и ФДЭ-5, и эти же факторы играют важную роль в патофизиологии доброкачественной гиперплазии предстательной

железы (ДГПЖ), ингибиторы ФДЭ-5, включая силденафил, применяются в лечении ДГПЖ [9]. По мнению R. Caremel и соавт., назначение этих препаратов приводит к расслаблению гладкой мускулатуры мочевыводящих путей и патогенетически обосновано при эректильной дисфункции и нарушении мочеиспускания у пожилых мужчин с ДГПЖ [10].

Применение силденафила в комплексе мер реабилитации пациента после лечения хронического простатита связано с влиянием этого препарата на расслабление выводных протоков предстательной железы. Кроме того, приводя к стабилизации синтеза оксида азота в органах мочеполовой системы, силденафил с успехом используется при наличии синдрома нижних мочевых путей, оказывая положительное влияние на его симптоматику, показатели урофлоуметрии и объем остаточной мочи [11]. Исследователями отмечено, что применение этого препарата приводит к устранению целого ряда остающихся после лечения хронического простатита отклонений в важнейших параметрах мужской половой системы. Речь прежде всего идет о таких нарушениях, как тестикулярная недостаточность, эстрогенизация гормонального фона, нарушение биосинтеза тестостерона в семенниках и его метаболитов в печени и предстательной железе, а также высокий уровень прогестерона крови и связанная с ним гипофизарная регуляция гонад [12], обуславливающие нарушение сперматогенеза и расстройство фертильности. У таких пациентов нормализация копулятивной функции с помощью силденафила, наряду с восстановлением либидо, эрекции, эякуляции (вместе с возрождением гармонии семейных отношений в супружеских парах), приводит к устранению тестикулярной недостаточности, эстрогенизации гормонального фона, снижению концентрации прогестерона крови, восстановлению сперматогенеза и фертильности.

Как известно, хронический простатит является частой причиной нарушения показателей спермограммы [2]. В связи с этим включение силденафила, обладающего стимулирующим влиянием на подвижность сперматозоидов, в комплекс реабилитационных мероприятий после терапии хронического простатита целесообразно при олигозооспермии II степени, сочетающейся с высоким уровнем пролактина крови (более 300 МЕ/мл) [13].

Силденафил можно использовать не только с целью реабилитации после лечения хронического простатита у пациентов, страдающих

гиперпролактинемией и олигозооспермией II степени, но и при ДГПЖ, ассоциированной с хроническим спастическим колитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [14], геморроем, метаболическим синдромом [8] и другими заболеваниями, при которых инфекционный агент может проникать в предстательную железу лимфогенным или гематогенным путем в условиях, когда железа еще не восстановила утраченные функции (в первую очередь – барьерную).

Наконец, довольно большой процент больных, закончивших лечение по поводу хронического простатита, нуждаются в психотерапевтическом реабилитирующем воздействии. Это обусловлено сохранением у них патопсихологического интрапунктивного типа реагирования на болезнь (которая их «психологически волнует больше, чем что-либо другое в жизни»). По данным А.Е. Федоренко и В.Г. Коляденко, такие лица в общей структуре больных, закончивших лечение по поводу хронического простатита, составляют 24% [15]. Другая, более многочисленная, группа больных (около 40%), также нуждающихся в лечении, – это изначально «низкотревожные» пациенты, которых соматические проявления, оставшиеся после курса лечения, «лишь несколько волнуют». По данным К.Е. Egan и J.N. Krieger, у больных хроническим простатитом с наличием болевого синдрома, многие из которых ранее получали по этому поводу антибактериальную терапию, при обследовании с помощью Миннесотского многофазного личностного опросника (Minnesota Multiphasic Personality Inventory – MMPI) и собеседования с психологом в 50% случаев была диагностирована депрессия [16]. Авторы отмечают, что проблема взаимоотношений с окружающими, а также нарушения половой функции и проявления депрессии не устраняются стандартной терапией хронического простатита. В таких случаях для реабилитации мужчин, закончивших курс лечения по поводу хронического простатита, рекомендуется консультация психотерапевта, который может поставить вопрос о целесообразности применения силденафила.

Важно учитывать, что депрессивные расстройства при хроническом простатите могут быть связаны с эректильной дисфункцией и что возможна вторичная эректильная дисфункция, связанная с лечением депрессии антидепрессантами. На фоне лечения силденафилом в значительной степени уменьшалась депрессия и одновременно улучшалась эректильная функция [17].

Доза силденафила 50–100 мг/сут, принимаемая за 1 час до полового акта, оптимальна как

для существенного повышения Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function – IIEF) [18], так и для соотношения «риск побочных эффектов/положительный эффект» [19]. Действие препарата продолжается около 12 часов. Однако эффект его дозозависим: в исследовании I. Goldstein и соавт. показано, что для достижения большего эффекта начальная доза в 50 мг/сут в течение 12 недель была в 74% случаев повышена до 100 мг/сут. При этом удовлетворительный результат был достигнут в 41% наблюдений даже при тяжелой эректильной дисфункции и оставался приемлемым на протяжении всего годового периода наблюдения [18].

При оценке безопасности силденафила обнаружено, что у 3700 пациентов самыми частыми побочными эффектами были: головная боль – 16% (плацебо – 4%), покраснение – 10% (1%), диспепсия – 7% (2%). Эти явления носили слабый и преходящий характер и не требовали отмены препарата [20]. Учащения и утяжеления побочных эффектов не было при четырехлетнем применении препарата [21]. В отсутствие эффекта на дозе в 100 мг/сут ее можно повысить, но это ведет к учащению развития побочных явлений, включая изменение цветового восприятия и повышение чувствительности к свету (возможно, в связи с ингибированием простагландина E6). Эти эффекты также преходящи, полностью обратимы и редко требуют прекращения лечения.

Что касается пациентов, не отвечающих на лечение силденафилом, то в большинстве случаев эректильная дисфункция у них была связана с сосудистыми заболеваниями. По данным С.Е. McMahon и соавт., только 13 из 54 пациентов, у которых ранее не было эффекта на дозе 100 мг/сут, отметили улучшение эректильной функции на дозе 200 мг/сут, при этом 34 из них имели побочные явления [22].

Таким образом, силденафил оказывает выраженное влияние на расслабление выводящих протоков предстательной железы, улучшает дренирование предстательной железы и показатели спермограммы, устраняет связанные с хроническим простатитом проявления тревоги и депрессии. Это позволяет использовать препарат в комплексе мер реабилитации пациентов после эффективной терапии хронического простатита. ☺

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.



Литература (References)

- Каплун МИ. Хронический неспецифический простатит. Уфа: Башкирское книжное издательство; 1984. 128 с. (Kaplun MI. Chronic nonspecific prostatitis. Ufa: Bashkirskoe knizhnoe izdatel'stvo; 1984. 128 p. Russian).
- Молочков ВА, Ильин ИИ. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина; 2004. 288 с. (Molochkov VA, Il'in II. Chronic urethrogenic prostatitis. Moscow: Meditsina; 2004. 288 p. Russian).
- May F. Zur Differential diagnose der chronischen prostatitis. Med Klinik. 1962;57:676–9.
- Юнда ИФ. Простатиты. Киев: Здоров'я; 1974. 192 с. (Yunda IF. Prostatitis. Kiev: Zdorov'ya; 1974. 192 p. Russian).
- Камалов АА, Дорощев СД, Ефремов ЕА. Современная медикаментозная терапия эректильной дисфункции. Consilium Medicum. 2006;8(4):57–62. (Kamalov AA, Doroshev SD, Efremov EA. [Modern drug treatment for erectile dysfunction]. Consilium Medicum. 2006;8(4):57–62. Russian).
- Capitanio U, Salonia A, Briganti A, Montorsi F. Silodosin in the management of lower urinary tract symptoms as a result of benign prostatic hyperplasia: who are the best candidates. Int J Clin Pract. 2013;67(6):544–51.
- Kirby RS, Carson C 3rd, Dasgupta P. Daily phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy: a new treatment option for prostatitis/prostatodynia? BJU Int. 2014;113(5):694–5.
- Doggrell SA. Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother. 2005;6(1):75–84.
- Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. World J Urol. 2008;26(6):603–9.
- Caremel R, Oger-Roussel S, Behr-Roussel D, Grise P, Giuliano F. Treatment of the lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia by phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review article. Prog Urol. 2010;20(9):616–26.
- Uckert S, Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(2):197–204.
- Барабанов ЛГ. Функциональное состояние гипофиза, половых желез и коры надпочечников при лечении больных гонореей, осложненной простатитом. Вестник дерматологии. 1989;(7):69–74. (Barabanov LG. [Functional status of hypophysis, genital glands and adrenal cortex and its role in patients with gonorrhoea and associated prostatitis]. Vestnik dermatologii. 1989;(7):69–74. Russian).
- Lefèvre L, De Lamirande E, Gagnon C. The cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor, sildenafil, stimulates human sperm motility and capacitation but not acrosome reaction. J Androl. 2000;21(6):929–37.
- Боржиевский ЦК, Фельдман МЮ. Лечение больных хроническим простатитом на курорте Моршин. Вестник дерматологии. 1986;(1):64–7. (Borzhiyevskiy TsK, Fel'dman MYu. [Treatment of patients with chronic prostatitis at the Morshin resort]. Vestnik dermatologii. 1986;(1):64–7. Russian).
- Федоренко АЕ, Коляденко ВГ. Динамика психологической и соматической составляющей тревожности при поражениях мочеполовых органов у мужчин. Вестник дерматологии. 1991;(10):47–9. (Fedorenko AE, Kolyadenko VG. [Dynamics of psychological and somatic components of anxiety in patients with genitourinary disorders]. Vestnik dermatologii. 1991;(10):47–9. Russian).
- Egan KJ, Krieger JN. Psychological problems in chronic prostatitis patients with pain. Clin J Pain. 1994;10(3):218–26.
- Моргунов ЛЮ. Силденафил: только ли лечение эректильной дисфункции? Эффективная фармакотерапия. 2013;(1):46–9. (Morgunov LYu. [Sildenafil: therapy of erectile dysfunction or more?]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013;(1):46–9. Russian).
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med. 1998;338(20):1397–404.
- Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM. Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment. J Urol. 1999;162(3 Pt 1):722–5.
- Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1998;10(2):69–73.
- Padma-Nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, Montorsi F. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). Urology. 2002;60(2 Suppl 2):67–90.
- McMahon CG. High dose sildenafil citrate as a salvage therapy for severe erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2002;14(6):533–8.

Sildenafil and chronic prostatitis

Molochkov V.A.

Molochkov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of the Dermato-venereology and Dermato-Oncology Department¹
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
 Tel.: +7 (495) 631 01 63.
 E-mail: derma@monikiweb.ru

Prostate stands in close anatomical and functional relations with urethra, genital glands and other pelvic organs. Inflammatory process in prostate is almost universally associated with inflammation in other genitourinary organs as well as sexual dysfunction, abnormal spermogram, psycho-emotional disorders and, in elderly men, with benign prostatic hyperplasia.

Sildenafil (phosphodiesterase-5 inhibitor) is effective in the treatment of erectile dysfunction, testicular insufficiency and depression which may persist after the standard therapy of chronic prostatitis and is recommended as add-on to rehabilitation procedures after chronic prostatitis therapy.

Key words: chronic prostatitis, sildenafil, erectile dysfunction, treatment, rehabilitation.

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

Редактор-корректор: Л.Ю. Заранкина
Дизайн и верстка: А.В. Васюк
Подписано в печать 15.10.2014. Формат 60×84/8. Гарнитура Minion Pro.
Печать офсетная. Тираж 2000 экз. Заказ №

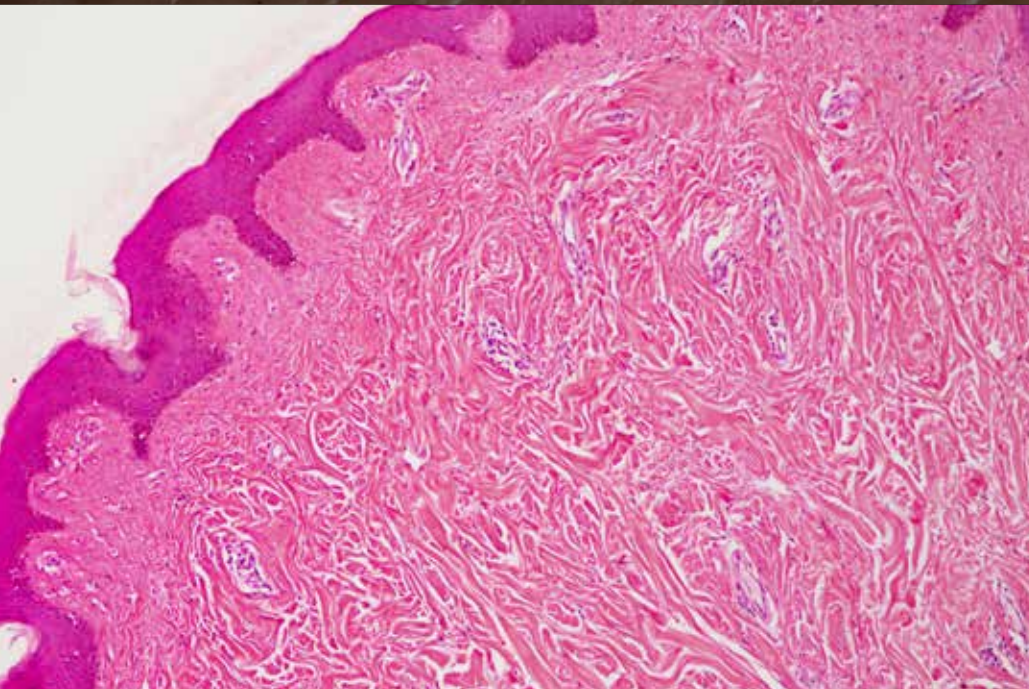
Отпечатано в ООО «Полиграфикс»
на собственном оборудовании
Россия, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Блюхера, 7

ISBN 978-5-98511-253-5



9 785985 112535 >

80 лет кожной клинике МОНИКИ



27–28 мая
2015 г.

Москва, ул. Щепкина, д. 61/2,
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
конференц-зал 9-го корпуса

Научно-практическая конференция
для врачей дерматовенерологов и косметологов ЦФО

Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе ежегодной научно-практической конференции для врачей дерматовенерологов и косметологов ЦФО «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (Москва, 27–28 мая 2015 г.), приуроченной к 80-летию клиники кожных болезней МОНИКИ. В программе мероприятия – торжественная часть и научно-практические секционные заседания, в рамках которых будут рассмотрены вопросы диагностики и современные возможности терапии в дерматологии, венерологии, косметологии и дерматоонкологии, представлены клинические наблюдения.

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Московской области
- ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Официальный технический организатор: НОУ ДПО «УЦ «ЭдиКом»

Председатель оргкомитета: Владимир Алексеевич Молочков – Заслуженный деятель науки, руководитель клиники дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ, д.м.н., профессор

Помощник председателя: Жанна Сергеевна Кунцевич – доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ. Тел.: (495) 517 07 99, (495) 631 46 54.

E-mail: derma@monikiweb.ru, j_s_k@mail.ru

Координация:

По вопросам участия в научной программе конференции обращаться: (495) 631 73 83. E-mail: i.grafenkova@monikiweb.ru.

По вопросам спонсорской поддержки и участия в выставочной экспозиции конференции обращаться к представителям технического организатора НОУ ДПО «УЦ «ЭдиКом»: (499) 257 1790, (495) 564 8234. E-mail: expo@edicom.ru

МОНИКИ – 240 лет на благо и здоровье людей

В РЕГУЛЯРНОСТИ МНОГО ПЛЮСОВ



УЗНАЙ, КАК ПОЛУЧИТЬ ВСЕ

REGULARSEX.RU



RU/SIL_14_11_01