

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

январь-май
2017
№ 31

И. В. Маев

*научный редактор выпуска, доктор медицинских наук, академик РАН,
профессор*

А. В. Молочков

главный редактор, доктор медицинских наук, профессор

П. О. Богомолов

заместитель главного редактора, кандидат медицинских наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И. С. Абрамов

*доктор медицинских наук,
профессор*

В. С. Аракелян

*доктор медицинских наук,
профессор*

С. Л. Архипов

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. О. Буеверов

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. Ю. Васильев

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

А. О. Верганский

*доктор медицинских наук,
профессор*

Э. А. Галлямов

*доктор медицинских наук,
профессор*

Е. З. Голухова

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

Ю. Э. Доброхотова

*доктор медицинских наук,
профессор*

Т. В. Клыпа

кандидат медицинских наук

Д. А. Куликов

кандидат медицинских наук

П. Лампертико (P. Lampertico)

*профессор Миланского
университета (Италия)*

Н. И. Неверов

*доктор медицинских наук,
профессор*

И. Г. Никитин

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. М. Соловьева

*доктор медицинских наук,
профессор*

Ш. Урбан (S. Urban)

*профессор клиники при
Гейдельбергском университете
(Германия)*

А. И. Черепанин

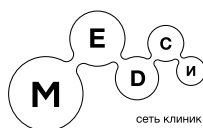
*доктор медицинских наук,
профессор*

А. В. Чжао

*доктор медицинских наук,
профессор*

И. В. Маев

*доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор*



СОДЕРЖАНИЕ

- 4.** Микрографическая дерматохирургия в лечении рака кожи.
Д. С. КУШКИН, В. В. АНДРЮХИНА
- 12.** К вопросу о диагностике и классификации зуда.
А. Н. ЛЬВОВ, С. И. БОБКО
- 20.** Особенности пролиферации морфологических типов базалиомы.
А. В. МОЛОЧКОВ, А. Н. ХЛЕБНИКОВА, С. А. РУМЯНЦЕВ, Л. А. БЕЛОВА
- 28.** К совершенствованию диагностики и лечения болезни Рейтера.
М. С. ПЕТРОВА, А. В. КИЛЬДЮШЕВСКИЙ, Г. Э. БАГРАМОВА
- 36.** Иммунотерапия генитальной папилломавирусной инфекции.
Г. Э. БАГРАМОВА
- 44.** Случай синдрома Свита на фоне буллезного пемфигоида и рецидивирующего лабиального герпеса.
А. В. МОЛОЧКОВ, Г. Э. БАГРАМОВА, М. А. ГУРЕЕВА
- 50.** Ультрасонографические особенности базальноклеточного рака кожи.
Е. В. СЕЛЕЗНЕВА, Л. А. БЕЛОВА, А. Н. ХЛЕБНИКОВА



ВРАЧИ ВЫБИРАЮТ ФОСФОГЛИВ

Фосфоглив – занимает первое место по назначениям гастроэнтерологами и терапевтами среди препаратов для лечения заболеваний печени¹



ДЕЙСТВУЕТ НА ПРИЧИНУ РАЗРУШЕНИЯ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Фосфоглив – единственный препарат для лечения заболеваний печени с противовоспалительным эффектом, доказанным в рандомизированных исследованиях²



ВХОДИТ В СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Препарат включен в стандарты оказания медицинской помощи, утвержденные министерством здравоохранения РФ³

¹ Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Ипос Комкон», и действительна по состоянию на декабрь 2016 года. ² Винникова М.А., Усманова Н.Н., Ненастьева А.Ю., Пинская Н.В. Эффективность и безопасность препарата Фосфоглив® при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2015, №4, С.23–28. ³ Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени»

МИКРОГРАФИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА КОЖИ

Д. С. КУШКИН, к. м. н., старший научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;
В. В. АНДРЮХИНА, к. м. н., старший научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Выявление злокачественных новообразований в Российской Федерации имеет тенденцию к неуклонному росту на протяжении последних лет. Ведущими локализациями в общей структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и женщин являются кожа (12,5%, с меланомой — 14,2%), молочная железа (11,4%), трахея, бронхи, легкое (10,2%), ободочная кишка (6,6%), предстательная железа (6,6%), желудок (6,4%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (4,9%), лимфатическая и кроветворная ткань (4,7%), тело матки (4,1%), почка (3,9%), поджелудочная железа (3,0%), шейка матки (2,8%), мочевого пузыря (2,7%), яичник (2,4%). Заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи на сто тысяч населения при этом составила 50,11 случаев. Среднегодовой прирост за последние десять

лет составил 2,68%, а за период с 2005 по 2015 годы заболеваемость выросла на 31,47%. Следует отметить, что к летальному исходу злокачественные новообразования кожи (без меланомы) привели в 758 случаях в 2015 году. Данные заболевания в сравнении с другими имеют меньшую степень фатального исхода, однако значительно снижают качество жизни. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи отличаются среди мужского и женского населения. По имеющимся статистическим данным, злокачественные новообразования кожи распределены следующим образом: опухоли кожи составляют 10%, с меланомой — 11,4% у мужчин, у женщин новообразования кожи составляют 14,6%, с меланомой — 16,5%. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования кожи

(без меланомы) в России в 2015 году составило 26 874 впервые установленных случаев у мужчин, у женщин — 46 491 случай.

В структуре злокачественных новообразований кожи ведущее место занимает базальноклеточная карцинома (базалиома), занимая более 85% от всех случаев новообразований кожи.

На сегодняшний день для лечения злокачественных новообразований кожи и в первую очередь базальноклеточного рака кожи предложено достаточно много различных методов лечения: хирургическое лечение, «деструктивные» методы, к которым относят криохирургию, лазерную абляцию, кюретаж и электрокоагуляцию, местно-деструктивную терапию иммуно-тропными препаратами, лучевую терапию, фотодинамическую терапию, лазероиндуцированную термотерапию и другие. Эффективность данных методов в значительной степени зависит от следующего ряда факторов.

Первую группу из которых составляют особенности патологического процесса: локализация опухоли, распространенность, размер, морфологический гистотип, первичный или рецидивный очаг, вид предшествующего лечения при рецидивном очаге, наличие иммуносупрессии, периневральное, периваскулярное вовлечение в патологический процесс. Немаловажное значение также имеет четкость визуализации границ очага поражения.

Ко второй группе факторов относят вид воздействия, то есть выбранный метод лечения.

Третью группу составляют субъективные факторы, зависящие от уровня подготовленности специалиста, осуществляющего лечение, его опыта, степени владения той или иной методикой.

Такое деление в известной мере является условным, тем не менее, по данным различных исследований, эти факторы имеют значительное влияние на риск развития рецидива заболевания впоследствии.

По данным разных авторов, в зависимости от различных видов применяемых

методов лечения у разных групп больных риск развития рецидива варьирует в очень широком диапазоне, составляя от 5 до 40%. В связи со столь высоким разбросом данных о частоте рецидива вызывает интерес подход, используемый в лечении злокачественных новообразований кожи, предлагаемый международными клиническими руководствами.

Таким подходом является использование микрографической дерматохирургии в различных вариантах исполнения: операция по методу Фредерика Моса, 3D микрографическая техника, тьюбингенский, мюнхенский методы. Данные методы относят к специализированным высокоэффективным хирургическим технологиям для удаления рака кожи. Особенностью каждого из них является проведение хирургического лечения злокачественных новообразований кожи с интраоперационным контролем границ резекции и минимальным захватом окружающих здоровых тканей. Методы микрографической дерматохирургии позволяют решить две важные задачи. Во-первых, это объективный контроль во время проведения оперативного лечения полноты элиминации опухоли, что минимизирует риск рецидива в будущем. Во-вторых, максимальное сохранение окружающих здоровых тканей, что нередко является критичным моментом при проведении операций с локализацией патологического очага на коже головы, лица, шеи, когда не менее важным является также сохранение функциональности и эстетики.

Впервые методику микрографической дерматохирургии предложил Фредерик Мос (Dr. Frederic Mohs) из Университета Висконси в 1930 году. В настоящее время метод получил повсеместное распространение во всем мире и входит в клинические руководства по лечению рака кожи во многих странах.

Микрографическая операция по Mohs отличается от других видов лечения рака кожи тем, что она подразумевает немедленное и полное микроскопически контролируемое удаление злокачественной опухоли кожи. Таким образом, что все

«корни» и «выросты» опухолевой ткани вглубь здоровых тканей будут удалены в процессе операции. Это достигается путем проведения гистологического контроля непосредственно во время операции (а не после операции, как это принято при традиционной хирургической технике).

Во время операции опухолевая ткань удаляется слой за слоем с постоянным гистологическим контролем каждого среза до границы со здоровыми тканями. Эта единственная из существующих методик лечения рака, которая позволяет объективно быть уверенным в полноте удаления раковых клеток. Именно благодаря этой технике общепризнанным является то, что микрографическая операция по Mohs обеспечивает наивысший процент вероятности удаления всех опухолевых клеток. Статистическими методами доказано наименьшее число рецидивов при различных видах рака.

Отличительной особенностью метода является способ хирургического иссечения и препаровки для последующего патоморфологического анализа, при котором анализу подвергается практически вся поверхность патологического очага, чего не удается добиться при традиционном хирургическом вмешательстве, при котором послеоперационному патоморфологическому анализу подвергается лишь не более 5% предполагаемой поверхности очага поражения. Другие же «деструктивные» методы не позволяют объективно оценивать адекватность проведенного лечения и полноту элиминации опухолевых клеток.

До настоящего времени методы микрографической дерматохирургии не получили распространения в Российской Федерации, несмотря на то, что они включены в Национальные клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Это объясняется тем, что к проведению операции во всем мире имеют допуск специалисты, прошедшие специализированное повышение квалификации по методу Mohs. Врачи, выполняющие операции по методу Mohs, должны иметь специальные навыки и быть квалифицированными специалистами в области

дерматологии, дерматохирургии, дерматопатологии (гистологии кожи), а также иметь специальную подготовку проведения операций по методу Mohs. Для выполнения операций по Mohs специалист или команда специалистов кроме того обязаны иметь в своем распоряжении необходимые хирургические площади, лабораторную базу и материально-техническое оснащение.

Проведение микрографической дерматохирургической операции по методу Mohs имеет ряд преимуществ. Это объясняется следующим. Некоторые виды рака кожи могут выглядеть обманчиво. Их видимая поверхность может быть значительно меньше по сравнению с их распространением в глубину. Именно этим обусловлен подход, когда обычный хирург иссекает опухоль не по ее видимой границе, а отступив от края 4–6 мм или даже до 2–5 см.

Однако при традиционной хирургической технике отсутствует гарантия того, что по границе разреза не остались единичные раковые клетки в виде выростов, которые в дальнейшем дадут рецидив опухоли. Рак кожи может распространяться в дерме по типу корней дерева. При этом опухолевые клетки могут распространяться не только в кожу, но и идти вдоль кровеносных сосудов, нервов, хрящей, нередко проникая в глубоко лежащие ткани и поражая хрящевую и костную ткань. Виды рака кожи, которые рецидивируют после ранее проведенного лечения (хирургического лечения, лазерного, электро-, крио- или иного способа удаления), могут иметь впоследствии более глубокое распространение, проникая глубоко под рубцовую ткань, образовавшуюся на месте первичного удаления.

Способ хирургического удаления по методу Mohs специально разработан для удаления таких рецидивных раков и удаления таких «корней».

В случае с подобной ситуацией, когда имеется рецидив опухоли, до начала операции по Mohs невозможно предсказать точно, сколько кожи необходимо будет удалить. В конце операции финальный хирургический дефект может быть значи-

тельно большего размера, чем первоначально визуализируемый размер рака кожи. Иногда удаление глубоких корней рака может приводить к обширным кожным дефектам.

Важным при этом является то, что операция по Mohs направлена на удаление только раковых клеток, в то время как нормальная ткань остается нетронутой. За счет этого достигается минимальное повреждение здоровых тканей, что имеет важное значение для сохранения функциональности и эстетики, особенно при опера-

циях в области головы, лица, шеи.

Показания к операции по методу Mohs

Важно отметить, что операция по методу Mohs подходит не для всех видов рака кожи.

Показания для операции по Mohs:

- рак кожи, который развивается на месте после предыдущего лечения (после того как ранее уже проводилось либо удаление рака кожи, (наиболее часто — базалиомы) или какого-либо

Таблица 1. Преимущества Mohs-операции по сравнению с традиционным хирургическим вмешательством

	Хирургическое иссечение	Операция Mohs
Отступ от видимой границы образования	+ 2–3 см	+ 1–2 мм
Гистологический контроль полноты удаления	нет	есть
Полнота элиминации раковых клеток	вероятна	достоверно
Верификация санации при удалении	отсутствует	подтверждена объективно (гистологически)
Длительность операции	15–40 минут	3–5 часов
Размер линии разреза	в 2–3 раза длиннее размера очага	по границе очага поражения
Размер операционного дефекта	в 3–4 раза больше очага	+ 2 мм к размеру очага
Интраоперационная верификация диагноза	нет	есть
Подтверждение диагноза после вмешательства (гистологическое заключение)	только в случае забора материала и направления на исследование	всегда
Контроль отсутствия раковых клеток по краю разреза	нет	есть
Возможность вмешательства в области лица и головы	ограничено	есть
Сроки заживления	2–3 месяца	2–3 недели
Послеоперационный дефект	крупный рубец	косметический шов
Удаление здоровых тканей	с большим запасом и большим отступом от края очага	минимально по краю очага
Частота рецидива при первичной опухоли	7%	менее 1%
Частота рецидива в случаях ранее проводившегося лечения (при рецидиве)	17–40%	5–7%

инового образования — кератомы, папилломы и пр.);

- рак кожи, который имеет высокий риск рецидива;
- рак кожи, имеющий следующую локализацию: нос, уши, веки, губы, волосяной покров в области черепа, руки, ноги, половые органы, т. е. те места, где необходимо максимальное сохранение здоровых тканей;
- раки кожи в местах и ситуациях, когда это является критическим в плане косметического дефекта и сохранения функции (например, в области лица).

Особенность проведения операции по методу Mohs

Как правило, операция по методу Mohs выполняется амбулаторно в манипуляционном кабинете или амбулаторной операционной.

Операция в большинстве случаев проводится под местной анестезией даже при обширных дефектах.

Несмотря на то что операция проводится под местной анестезией и пациент не спит и бодрствует во время операции, тем не менее, дискомфорт от проведения операции является минимальным и сопоставим с другими рутинными методами при раке кожи.

Наиболее распространенным является проведение оперативного пособия в условиях стационара кратковременного пребывания.

Последовательность операции по методу Mohs выглядит следующим образом:

1. Площадь, которая будет подвергнута оперативному вмешательству, очищается, дезинфицируется, осуществляется маркировка (разметка) предстоящих разрезов, затем вводится местный анестетик. Хирург удаляет видимую часть опухоли с тонким дополнительным слоем видимо здоровой ткани (кожи и подлежащих тканей) рядом с границей опухоли. Эта процедура обычно занимает несколько минут. Пациент ожидает,

пока удаленные ткани будут обработаны и исследованы.

2. Удаленные ткани переносятся в гистологическую лабораторию. В лаборатории врач изучает удаленные ткани. Их препарируют: рассекают, окрашивают, осуществляют разноцветное маркирование и подробно отмечают на карте-схеме Mohs для последующего составления трехмерной 3D-модели раковой опухоли. Ткани рассекаются в виде блюда. Подготовленные таким образом ткани замораживаются в криостате. Техник-лаборант слой за слоем от поверхности до глуболежащих слоев готовит срезы. Эти срезы затем размещаются на слайдах и подвергаются экспертной оценке путем микроскопирования. Это наиболее трудоемкая часть процедуры операции по Mohs. Часто это занимает около часа и более.
3. Mohs-хирург тщательно просматривает все срезы от поверхности опухоли до краевой зоны резекции. При просмотре выявляются все микроскопические корни. Все микроскопические очаги раковых клеток прорисовываются на специальной карте-схеме Mohs (трехмерное моделирование). При этой микроскопической оценке выявляются остаточные раковые клетки по краю резекции. Если по краю резекции выявляются опухолевые клетки, то участок ткани (кожи и подкожных структур) подлежит дальнейшему удалению. Дополнительные участки тканей удаляются только в тех местах, где были обнаружены опухолевые клетки. Этот процесс (удаления тканей и их гистологическое исследование) повторяется многократно — столько раз, сколько необходимо, до тех пор, пока на исследуемых срезах будут определяться остающиеся раковые клетки внутри образца. В конце концов при микроскопическом исследовании выявляется, что нет никаких

остатков опухоли. На этом этап удаления раковой опухоли считается завершенным. После этого образуется хирургический дефект, который в свою очередь может быть подвергнут реконструктивной пластике.

Подготовка пациента к операции Mohs

Операции по Mohs выполняются амбулаторно, в условиях стационара одного дня. В некоторых случаях у пожилых, ослабленных пациентов требуется госпитализация на 2–3 дня.

Специальной подготовки к операции не требуется. Проведение предоперационного обследования такое же, как при хирургических вмешательствах, проводимых амбулаторно и в соответствии с медико-экономическими стандартами по той нозологии, которая установлена пациенту клинически.

Считается необходимым проведение предварительной диагностической биопсии для определения гистологического морфотипа опухоли, что позволяет хирургу выбрать оптимальный отступ для проведения первоначальной эксцизии.

Длительность процедуры операции Mohs

Неосложненные и типичные случаи могут быть завершены в течение трех часов. Если этапы хирургического удаления и гистологического контроля не приходится повторять, то большинство операций заканчиваются в период до четырех часов.

Однако невозможно предсказать заранее, какое количество этапов удаления и гистологического контроля может потребоваться в конкретном случае.

Это объясняется тем, что невозможно предвидеть распространение корней рака в подлежащих тканях. Поэтому в случаях инфильтративного роста опухоли, не определяемого клинически, может потребоваться целая серия последовательных эксцизий до полного удаления опухолевой ткани.

Таблица 2. Преимущества Mohs-операции по сравнению с другими видами лечения (электрорадиоволновый метод/сургитрон, лазерная абляция, фотодинамическая, лучевая терапия, медикаментозное лечение)

	Другие виды	Операция Mohs
Однократная процедура	нет	да
Курс лечения (ФТД, лучевая, медикаментозно)	длительно	за 1 день
Полнота элиминации раковых клеток	вероятна	достоверно
Верификация санации при удалении	отсутствует	подтверждена объективно (гистологически)
Подтверждение диагноза (гистологическое заключение)	только в случае забора материала и направления на исследование	всегда
Контроль отсутствия раковых клеток вокруг очага	нет	всегда
Послеоперационный дефект	крупный рубец	косметический шов
Частота рецидива при первичной опухоли	9%	менее 1%
Частота рецидива в случаях ранее проводившегося лечения (при рецидиве)	17–40%	5–7%

Процессы заживления и восстановления дефектов после микрохирургической операции

Существует несколько вариантов заживления раневого дефекта после удаления рака кожи.

1. Заживление «вторичным натяжением». Рана заживает без каких-либо дополнительных хирургических коррекций. Это возможно при очень небольших, до 0,5–1 см, дефектах и неглубоком расположении опухоли до подкожно-жировой клетчатки.
2. Ушивание раны. В случае, когда дефект небольшой, до 1–2 см, имеется достаточно подвижный и свободный объем кожного покрова для закрытия дефекта.
3. Реконструктивная операция с закрытием дефекта местными тканями. Из рядом расположенных покровных тканей выкраивается лоскут (ротационный, перемещенный лоскут) для закрытия дефекта.
4. Реконструктивная операция с закрытием дефекта донорским участком кожи. Донорскую часть для пересадки берут с заушной, шейной, ключичной области или живота, или любой другой анатомической локализации.

Выбор метода зависит от локализации и размера образовавшегося дефекта.

Заживление ран, рубцов и шрамов

Как и при всех прочих видах хирургических вмешательств, после операции по Mohs остается рубец после полного заживления. При этом проведение микрографической дерматохирургической операции по Mohs предполагает пластическую (реконструктивную) операцию на завершающем этапе с наименьшим хирургическим дефектом и как следствие – минимально возможные рубцовые изменения после заживления.

Часто даже без реконструктивной операции рана, заживающая вторичным натяжением, образует едва заметный рубец. И даже при обширных хирургических вмешательствах рубцовые изменения могут быть вполне эстетически приемлемы. Кроме того, при заживлении раны естественным образом внешний вид улучшается в течение последующих 6–12 месяцев.

Существуют и другие, доступные для пациента способы улучшения внешнего вида после операции по удалению рака. Например, при западении рубцовой ткани на месте, где была ранее опухоль, можно скорректировать путем введения кожных имплантов на основе препаратов гиалуроновой кислоты. В случаях возвышающихся рубцов или при неровностях поверхность может быть сглажена с помощью лазерной шлифовки или химического пилинга. При этом косме-

тический результат при Mohs всегда на порядок выше по сравнению с традиционными хирургическими техниками.

Потенциальные осложнения при Mohs

Согласно данным литературы и нашему опыту, возможны некоторые осложнения и нежелательные явления. К таким явлениям относятся следующие:

- во время операции пересекаются мельчайшие нервные окончания, которые могут в дальнейшем привести к кратковременному или стойкому онемению или снижению чувствительности в области вокруг хирургического вмешательства;
- в случае, когда удаляется крупная опухоль и объем хирургического дефекта значительный, то нарушается иннервация мышц, что в свою очередь может привести к снижению мышечной силы или активности в той части лица, где находилась опухоль.

Однако такие осложнения, скорее, более редки, чем развивающиеся непременно.

Хирургическая зона может быть несколько болезненной и иметь повышенную чувствительность в течение нескольких недель или месяцев после операции. Особенно, если большое количество ткани было подвергнуто хирургическому вмешательству.

Редко у некоторых пациентов возникают периодический зуд или стреляющие боли в зоне оперативного вмешательства. Кроме того, кожные трансплантаты и лоскуты, которые были использованы для закрытия хирургических дефектов, иногда могут быть несостоятельны, плохо приживаются, и это требует дополнительного вмешательства для реконструкции и восстановления.

Операция по Mohs имеет лучшие по сравнению с другими методами лечения результаты в отношении риска рецидива (табл. 3).

В ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского под руководством врача-онколога, Mohs-хирурга Кушкина Д. Н. сформирована бригада врачей, выполняющих данный вид

оперативного лечения. В состав бригады входят врач-онколог, Mohs-хирург Кушкин Д. Н., врач пластический хирург, челюстно-лицевой хирург, онколог Андрухина В. В., врач патоморфолог Бобров М. А. В течение 2016 года ими было выполнено более пятнадцати уникальных операций по методу Mohs с полной элиминацией базальноклеточного рака кожи у пациентов, имевших до этого от трех до семи эпизодов рецидива заболевания. Эти операции были осуществлены впервые в Российской Федерации. В настоящий момент все пациенты имеют полное выздоровление от рака кожи и находятся под диспансерным наблюдением. ■

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М., 2017. – 250 с.
2. Sterry W: European Dermatology Forum Guideline Committee. Guidelines: the management of basal cell carcinoma. Eur J Dermatol. – 2006. – Sep–Oct. – №16 (5). – P. 467–75.
3. Mohs surgery and histopathology: beyond the fundamentals / edited by Ken Gross, Howard K. Steinman. Cambridge University Press. – 2009. – 196 p.
4. National Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Basal Cell Skin Cancer & version 1. – 2017. NCCN. ORG.
5. Клинические рекомендации по лечению базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи. Ассоциация онкологов России. <http://oncology-association.ru/>.

Таблица 3. Результаты пятилетнего наблюдения после лечения базальноклеточного рака кожи*

Вид лечения	Частота рецидива, %	
	Первичный очаг	Рецидивный очаг
Операция по методу Mohs	менее 1,0	5,6
Хирургическое иссечение	10,1	17,4
Лучевая терапия	9,7	9,8
Крио	7,5	13,0
Кюретаж + электро + лазер	7,7	40,0

*Источник: Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/876110-overview>.

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ ЗУДА

А. Н. ЛЬВОВ, д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»;
С. И. БОБКО, к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы».

Реферат

В данной работе приведены актуальные данные по эпидемиологии, классификации и алгоритму диагностики в отношении зуда. Зуд является одним из наиболее частых симптомов не только кожных, но и системных заболеваний внутренних органов (почечной, печеночной недостаточности, сахарного диабета), невропатологии и психопатологии, паранеоплазии, что обуславливает необходимость тщательной диагностики и подбора терапии.

Ключевые слова: зуд, алгоритм диагностики зуда, классификация зуда.

Abstract

The paper summarizes the actual data on epidemiology, pathogenesis, classification and algorithms of itch. Itch is one of the most common symptoms not only dermatological diseases, but also systemic diseases of internal organs (kidney, liver failure, diabetes mellitus), neuropathology and psychopathology, paraneoplastic process. This requires accurate pathology diagnosis and results in treatment challenges.

Key words: itch, diagnostic algorithm of itch, classification of itch.

Зуд — один из наиболее частых субъективных симптомов в дерматологии, уступающих по распространенности только жалобам на косметический дефект. Зуд — один из ключевых и наиболее торпидных симптомов при ряде дерматозов. Несмотря на большое количество исследований по изучению зуда, остается нерешенной часть проблем по объективной оценке зуда с использованием аппаратных методик и шкал, а также имеются сложности классификации. В настоящее время особенно актуальны поиски новых патогенетических механизмов зуда для развития целенаправленной терапии.

По данным ряда авторов, распространенность зуда в общей популяции на момент обследования составляет от 8,8 до 13,9% [1–3]. Согласно клинко-эпидемиологическим данным Н. Alexander [4], 35% амбулаторных пациентов кожной клиники страдают от зуда, обусловленного такими дерматологическими заболеваниями, как узловатая чесушка, красный плоский лишай, атопический дерматит, экзема, ксероз и другие. При псориазе до 87% пациентов предъявляют жалобы на зуд [5, 6], а пациенты с атопическим дерматитом и крапивницей — в 100%

случаев [7]. В других исследованиях распространенность зуда при атопическом дерматите варьировала от 81 до 87%, при псориазе — от 41 до 96% (табл. 1).

Зуд в течение шести недель и более, согласно заключению Международного форума по исследованию кожного зуда (IFSI — International Forum for Study of Itch), относят к хроническому. Зуд может возникать при различных нозологиях, представляя значительные трудности для диагностики и лечения, и существенно влиять на качество жизни больных. Частота хронического зуда в общей популяции варьирует от 8,4%, по данным когортного исследования среди 40 000 взрослых людей в Норвегии [9], до 13,9% в небольшом пилотном исследовании в Германии 200 взрослых людей [10] 18,7%, [11] 20–30% [1]. По данным В. Yalcin, E. Tramer [12], в 11,5% зуд был причиной госпитализаций у пожилых больных.

В исследовании R. A. Norman RA [13], зуд присутствовал в 2/3 наблюдений у пожилых больных, по данным Н. Van Os-Medendorp [14], — у 29% пациентов старше 50 лет. При исследовании больных дерматологической амбулатории зуд наблюдался в 60% случаев.

По данным U. Stangier, U. Gielер (1997 г.), 6,5% амбулаторных пациентов отделения дерматологии университета Юстуса Либиха, специализирующегося в психосоматической дерматологии, страдает от «соматоформного зуда» в соответствии с определением DSM-IV.

У части больных отмечается хронификация (более шести недель) и амплификация зуда на фоне стресса. Хронический зуд нередко обнаруживает коморбидные связи с депрессией, тревогой, обсессивно-компульсивными расстройствами [15–17].

Механизмы патогенеза зуда в настоящее время недостаточно изучены. На современном этапе развития науки имеются данные о существовании центральных нейрональных путей, не связанных с ноцицептивными, а также рецепторов, специфических для зуда [18–19] и медиаторов, опосредующих восприятие зуда. При исследовании кожи пациентов с атопическим

Таблица 1. Зуд при различных нозологиях [8]

Нозология	Распространенность, %
Атопический дерматит	100
Чесотка	100
Крапивница	97
Псориаз	80
Анорексия	58
Истинная полицитемия	48
Ходжкинская лимфома	30
Хроническая почечная недостаточность (гемодиализ)	25–85
Хроническая печеночная недостаточность	20–25
Диабет	11
Гепатит С	4

дерматитом отмечено повышение нейrogenного фактора роста [20]. Кроме того, в настоящее время активно обсуждается роль интерлейкина 31 и его увеличение у пациентов с атопическим дерматитом, которые часто предъявляют жалобы на зуд [21, 22].

Использование антител к интерлейкину 31 на модели атопического дерматита у мышей значительно снижало уровень зуда [23]. В качестве одной из причин хронического зуда в настоящее время предполагается дисбаланс системы мю (μ) и каппа (κ) опиоидных рецепторов в коже или в центральной нервной системе. В исследованиях продемонстрирован положительный эффект системных агонистов каппа-опиоидных рецепторов в лечении узловатой чесотки, паранеопластического зуда, уремиического зуда и холестатического зуда [24, 25] (табл. 2).

Первое определение зуда как неприятного ощущения, сопровождающегося стремлением расчесывать кожу, было предложено S. Hafeffer в 1660 году. В настоящее время трактовка зуда имеет ряд особенностей.

Зуд выполняет жизненно важную защитную функцию в организме наряду с болью, являясь сигнальной системой для эффективного устранения повреждающих веществ с кожи. В норме зуд – компонент защитного рефлекса, направленного на удаление попавших на поверхность или в глубину кожи потенциально опасных раздражающих субстанций/объектов.

В условиях же патологического процесса зуд может выступать во-первых, в каче-

стве симптома заболевания, становясь частью клинической картины при той или иной нозологии, во-вторых, как симптомокомплекс – синдром, наблюдающийся при различных нозологиях, и в-третьих, в виде моносимптома, фактически соответствующего самостоятельному дерматологическому диагнозу – «кожный зуд» – L.29 в МКБ-10. В последнем случае зуд представляет собой наиболее сложную в диагностическом и терапевтическом плане проблему, поскольку предполагается, что все возможные объективные дерматологические и соматические/неврологические причины его возникновения исключены.

Классификация зуда включает четыре различных класса зуда [26]:

- пруритивный (дерматологические заболевания – микозы, чесотка и другие – вызывают такой тип зуда);
- невропатический (изменения афферентных путей нервной системы – периферический неврит, опухоли мозга, рассеянный склероз – приводят к такому типу зуда);
- нейrogenный (вследствие централизованно воздействующих медиаторов, таких как введение опиоидов, обуславливают этот зуд);
- психогенный (на фоне психосоматических расстройств и психических заболеваний) (табл. 3).

Зуд может рассматриваться как междисциплинарная проблема в связи с тем, что зуд может быть проявлением различных заболеваний внутренних органов и требо-

Таблица 2. Медиаторы зуда и ассоциированные кожные болезни [8]

Медиатор/рецептор	Тип рецептора	Ассоциированные кожные заболевания
Гистамин/ристаминный рецептор	сопряженный с G-белком	крапивница
Протеиназы/PARs	сопряженный с G-белком	атопический дерматит, акне
Субстанция P/Рецептор нейрокинина 1	сопряженный с G-белком	атопический дерматит, ТКЛК, псориаз
TRP Рецепторы	термальные	невропатический зуд, псориаз
IL-31/рецептор к IL-31	цитокин	атопический дерматит, ТКЛК

вать коллегиальный подход к диагностике и лечению специалистов различных областей медицины (рис. 1).

При дифференциальной диагностике используется следующий алгоритм: зуд может быть представлен на первично неизменной коже (системный, неврологический, соматоформный, медикаментозно-индуцированный, во время беременности); зуд может сопровождать высыпания при кожных заболеваниях, или при осмотре локальный статус включает только хронические эксориации (рис. 2, 3). Использование этого алгоритма позволяет уменьшить набор проводимых лабораторных исследований (табл. 4).

В диагностических и терапевтических рекомендациях по хроническому зуду Немецкого дерматологического общества, опубликованных в 2006 году [29], выделяют следующие средства для уменьшения интенсивности зуда: антигистаминные препараты, ингибиторы тучных клеток, системные глюкокортикостероиды, агонисты опиоидных рецепторов, габапентин, антидепрессанты, антагонисты серотониновых рецепторов, циклоспорин А.

К местным средствам относят локальные анестетики, топические глюкокортикостероиды, капсаицин, антагонисты каннабиоидных рецеп-

Рисунок 1. Зуд как междисциплинарная проблема



торов, такролимус и пимекролимус, ацетилсалициловую кислоту, доксепин, цинк, ментол и камфору, ингибиторы тучных клеток.

К настоящему времени опубликован ряд работ, посвященных изучению современных экспериментальных средств, обладающих центральным противозудным эффектом (антагонисты и селективные агонисты каппа-опиоидных рецепторов, селективные ингибиторы, обратного захвата серотонина [30–33] и местным противозудным действием (агонисты ванилоидных, каннабиодных рецепторов, ингибиторы протеазы и антагонисты протеиназаактивирующих рецепторов [34, 35].

В частности, пальмитоилэтаноламин (ПЭА) является селективным агонистом каннабиоидных рецепторов 2 типа и доступен в форме некоторых препаратов (Physiogel A. I. крем/лосьон, косметические препараты), который

Таблица 3. Клиническая классификация international Forum for the study of itch 2007 [27]

Категория зуда	Заболевание
I. Дерматологический	Дерматозы (псориаз, ксероз, атопический дерматит, чесотка, крапивница)
II. Системный	Системные заболевания с вовлечением печени (первичный билиарный цирроз), почек (хроническая почечная недостаточность), крови (лимфома Ходжкина) и вследствие приема лекарств
III. Неврологический	Заболевания или поражения центральной или периферической нервной системы (повреждение нерва, компрессия, раздражение нервных волокон)
IV. Психологический/психосоматический	Включая соматоформный зуд с коморбидностями, ассоциированными с психиатрическими и психосоматическими болезнями
V. Смешанный	Сочетание нескольких заболеваний, вызывающих зуд
VI. Другое	Неизвестные причины

Рисунок 2 Клиническая классификация зуда [28]

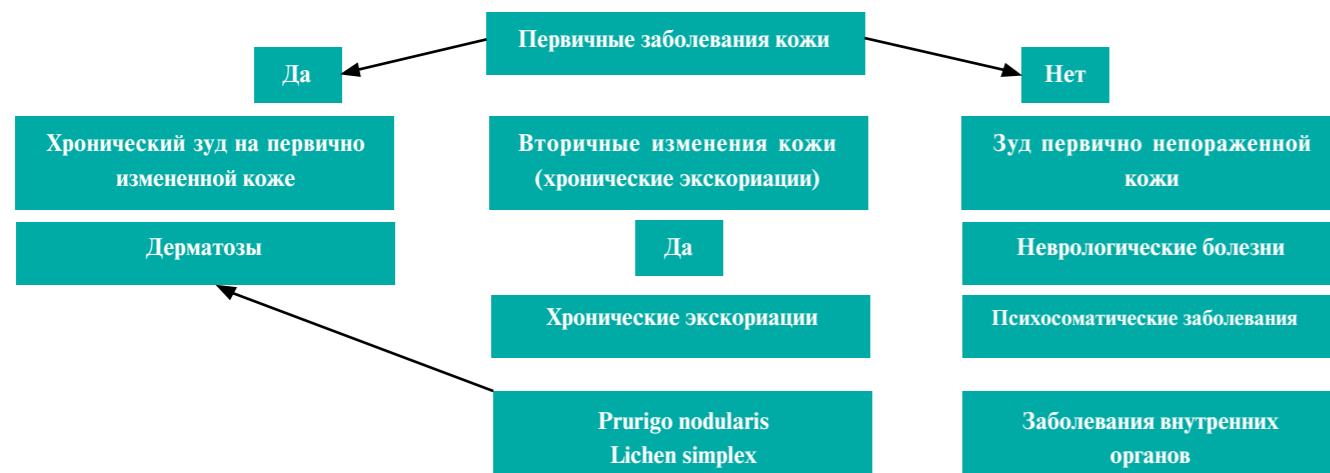


Рисунок 3. Алгоритм диагностики зуда [28]

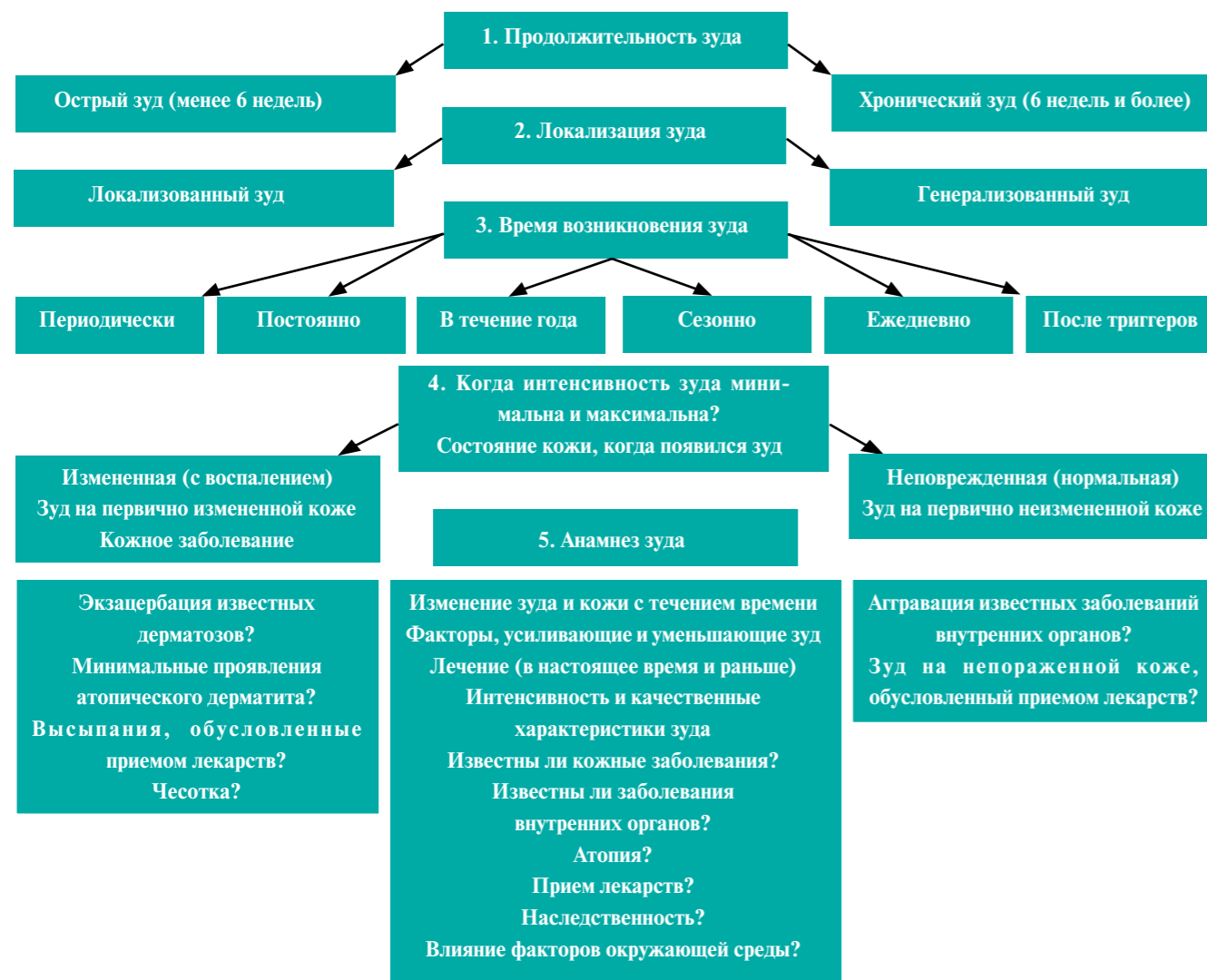


Таблица 4 Лабораторная и дополнительная диагностика хронического зуда неизвестной этиологии [28]

Начальное обследование	СОЭ Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой Уровень кальция, фосфатов в крови Креатинин (особенно у пожилых пациентов) Печеночные трансаминазы крови, фосфатазы, билирубин, анализы для исключения гепатитов Белок, глюкоза (гликозилированный гемоглобин) ТТГ ПСА Железо, трансферрин, ферритин, витамин В12, фолиевая кислота, цинк Общий анализ мочи Тест на скрытую кровь Исследование на гельминтов Биопсия кожи (гистология, иммунофлюоресценция, электронная микроскопия)
Начальная аппаратная диагностика	Рентгенологическое исследование грудной клетки, УЗИ брюшной полости и лимфоузлов
Дальнейшая диагностика	Электрофорез белков IgM, антинуклеарные антитела, антимитохондриальные антитела, непрямая иммунофлуоресценция, анти-глиадин, антитела к трансаминазам Натрий, калий, паратгормон, порфирины Антитела к ВИЧ Триптаза, экскреция с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты, метаболиты тучных клеток Клиренс креатинина Бактериологические и микологические пробы Соскоб на чесоточного клеща Аллергодиагностика: общий IgE, скарификационные тесты, специфическая аллергодиагностика (лекарства)
Дальнейшая аппаратная диагностика	В случае обнаружения образований (КТ, МР, биопсия костного мозга, эндоскопические исследования) В случае обнаружения неврологических патологий: консультация невролога, МРТ, рентген грудной клетки В случае аквагенного зуда лактозоинтолерантный тест
Совместное лечение пациента	Невролог, терапевт, уролог, гинеколог, педиатр, психиатр, психолог

используется при лечении атопического дерматита, зуда неясного генеза и при пруриго.

По данным исследований S. Ständer et al. [36, 37], наблюдалась редукция зуда до 60% согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Однако полного купирования зуда не удается достичь. В то же время имеются сообщения о регрессе психогенного зуда через две недели на фоне приема антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в частности, пароксетина в дозе 20 мг [38].

По данным литературы, применение селективных агонистов опиоидных рецепторов или СИОЗС позволяет добиться значительной (более 50%) редукции зуда лишь у 32–55% и полного избавления от него приблизительно у 20% больных [33].

Таким образом, зуд является симптомом не только кожных, но и системных заболеваний внутренних органов (почечная, печеночная недостаточность, сахарный диабет), невропатологии и психопатологии, паранеоплазии, что обуславливает необходимость тщательной диагностики и вызывает сложности в терапии. Учитывая высокую распространенность этого феномена и трудности терапии, в настоящее время проводится большое количество исследований по поиску новых механизмов патогенеза и подходов к терапии. ■

Литература

1. Wolkenstein P., Grob J. J., Bastuji-Garin S. et al. People and skin Diseases. Results of a survey using a representative sample // *Archives of Dermatology*. –2003. –Vol. 139 (12). –P. 1616–1619.
2. Dalgard F., Svensson A., Sundby J., Dalgard O. S. Self-reported skin morbidity and mental health. A population survey among adults in a Norwegian city // *British Journal of Dermatology*. –2005. –Vol. 153 (1). –P. 145–149.
3. Halvorsen J. A., Dalgard F., Thoresen M. et al. Itch and mental distress: a cross-sectional study among late adolescents // *Acta Dermato-Venereologica*. –2009. –Vol. 89 (1). –P. 39–44.
4. Alexander H., Shah N., Palubin K, Chen S. Prevalence of pruritus in general dermatology clinics // *Journal of American Academy of Dermatology Supplement*. –2005. –Vol. 52. –P. 106.

5. Yosipovitch G., Goon A., Wee J. et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis // *British Journal of Dermatology*. –2000. –Vol. 143(5). –P. 969–973.
6. Krueger G, Koo J., Lebwohl M. et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation on patient-membership survey // *Archives of Dermatology*. –2001. –Vol. 137 (3). –P. 280–284.
7. E. Weisshaar, F. Dalgard Epidemiology of Itch: Adding to the Burden of skin Morbidity // *Acta Dermato-Venereologica*. –2009. –Vol. 89. –P. 339–350.
8. G. Yosipovitch, S. Kwarto «Living with itch». –2013.
9. Dalgard F., Svensson A., Holm J. Self-reported skin morbidity in Oslo: associations with socio-demographic factors among adults in a cross sectional study // *British Journal of Dermatology*. –2004. –Vol. 151. –P. 452–457.
10. Mattered U., Strassner T., Apfelbacher C. et al. Measuring the prevalence of itch in the general population: a pilot study // *Acta Dermato-Venereologica*. –2009. –Vol. 89. –P. 250–256.
11. Dalgard F., Svensson A., Holm J. O. Self-reported skin complaints: validation of a questionnaire for population surveys // *British Journal of Dermatology*. –2003. –Vol. 149. –P. 794–800.
12. Yalcin B., Tramer E., Gur Toy G. The prevalence of skin diseases in the elderly. Analysis of 4099 geriatric patients // *International Journal of Dermatology*. –2006. –Vol. 45. –P. 672–676.
13. Norman R. A. Xerosis and pruritus in the elderly Recognition and management // *Dermatologic Therapy*. –2003. –Vol. 16. –P. 254–259.
14. Van Os-Medendorp H., Eland- de Kok P., Grypdonck M. et al. Prevalence and predictors of psychosocial morbidity in patients with chronic pruritic skin // *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. –2006. –Vol. 20. –P. 810–817.
15. Gupta M. A. Evaluation and treatment of 'psychogenic' pruritus and self-excoriation // *Journal of American Academy of Dermatology*. –1995. –Vol. 32. –P. 532–533.
16. Gupta M. A. Somatization disorders in Dermatology // *International Review of Psychiatry*. –2006. –Vol. 18 (1). –P. 41–47.

17. Gupta M. A., Gupta A. K. Depression modulates pruritus perception. A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis and chronic idiopathic urticarial. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. –1999. –Vol. 885. –P. 394–395.
18. Schmelz M., Schmidt R. et al. Specific C-receptors for itch in human skin // *The Journal of Neuroscience*. –1997. –Vol. 17 (20). –P. 8003–8008.
19. Andrew D., Craig A. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch // *Nature Neuroscience*. –2001. –Vol. 4 (1). –P. 72–77.
20. Yamaguchi J., Aihara M., Kobayashi Y. et al. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis // *Journal of Dermatological Science*. –2009. –Vol. 53 (1). –P. 48–54.
21. Bilsborough J., Leung D. Y., Maurer M. et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. –2006. –Vol. 117 (2). –P. 418–425.
22. Sonkoly E., Muller A, Lauerma A. et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. –2006. –Vol. 117 (2). –P. 411–417.
23. Grimstad O., Sawanobori Y, Vestergaard C. et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behavior in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis // *Experimental Dermatology*. –2009. –Vol. 18 (1). –P. 35–43.
24. Seki T., Awamura S, Kimura C. et al. Pharmacological properties of TRK-820 on cloned mu-, delta- and kappa-opioid receptors and nociceptin receptor // *Journal of Pharmacology*. –1999. –Vol. 376. –P. 159–167.
25. Dawn A. G., Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus // *Journal of American Academy of Dermatology*. –2006. –Vol. 54. –P. 527–531.
26. Twycross R., Greaves M. W., Handwerker H., Jones E. A., Libretto S. E., Szepietowski J. C., Zyllicz Z. *Quart. J. Med.* –2003; 96. –P. 7–26.
27. Staender S, Weisshaar E, Mettag T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A et al Clinical classification

of itch: a position paper of the international Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* –2007; 87. –P. 291–294.

28. Staender S., L. Misery Pruritus. Springer. Second Edition. –2016.
29. Ständer S., Streit M, Darsow U. et al. Diagnostic and therapeutic procedures in chronic pruritus // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. –2006. –Vol. 4 (4). –P. 350–370.
30. Brune A., Metzger D., Luger T., Staender S. Antipruritic therapy with the oral opioid receptor antagonist naltrexone. Open, non-placebo controlled administration in 133 patients // *Hautarzt*. –2004. –Vol. 55 (12). –P. 1130–1136.
31. Mayo M. J., Handem I., Saldana S. et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus // *Hepatology*. –2007. –Vol. 45 (3). –P. 666–674.
32. Kumagai H., Ebata T., Takamori K. et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. –2010. –Vol. 25 (4). –P. 1251–1257.
33. Ständer S., Böckenholt B., Schürmeyer-Horst F. et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of open-labelled, two-arm proof-of-concept study // *Acta Dermato-Venereologica*. –2009. –Vol. 89 (1). –P. 45–51.
34. Noorbakhsh F., Vergnolle N., Hollenberg M. D., Power C. Proteinase-activated receptors in the nervous system // *Nature Reviews Neuroscience* –2003. –Vol. 4 (12). –P. 981–990.
35. Biro T., Ko M. C., Bromm B. et al. How best to fight that nasty itch – from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches // *Experimental Dermatology*. –2005. –Vol. 14 (3). –P. 225–240.
36. Ständer S., Reinhardt H. W., Luger T. A. Topical cannabinoid agonists: An effective new alternative for treating chronic pruritus // *Hautarzt*. –2006. –Vol. 57. –P. 801–807.
37. Ständer S., Luger T. Pathophysiology of pruritus // *Atopic dermatitis*. –2009.
38. Biondi M., Arcangeli T., Petrucci R. M. Paroxetine in a case of psychogenic pruritus and neurotic excoriations // *Psychotherapy and Psychosomatics*. –2000. –Vol. 69 (3). –P. 165–166.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАЦИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ БАЗАЛИОМЫ

А. В. МОЛОЧКОВ, *д. м. н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;*
А. Н. ХЛЕБНИКОВА, *ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;*
С. А. РУМЯНЦЕВ, *главный врач ГБУЗ МО КВД, г. Королев;*
Л. А. БЕЛОВА, *врач ГБУЗ МО МОККВД.*

Реферат

Пролиферативная активность клеток отражает интенсивность роста опухолей. В статье приведены данные изучения уровня пролиферации клеток базалиомы — наиболее частой злокачественной опухоли кожи. Исследование проводили иммуногистохимическим методом с маркером пролиферации Ki67. По характеру пролиферации базалиома представляла гетерогенную группу. Солидный, аденоидный, поверхностный мультицентрический тип базалиомы отличались низкой пролиферативной активностью с преимущественным

распределением клеток, экспрессирующих Ki67, по периферии комплексов. Высокую пролиферативную активность выявляли в инфильтративном, склерозирующем и микронодулярном типе при равномерном распределении пролиферирующих клеток.

Ключевые слова: базалиома, морфологический тип, пролиферация, индекс Ki67.

Введение

В структуре злокачественных эпителиальных опухолей кожи первое место занимает базалиома, на долю которой приходится от 75 до 94% [1, 2]. В подавля-

ющем большинстве случаев регистрируются солитарные опухоли, локализующиеся на открытых участках кожи, подверженных инсоляции. Опухоль отличается медленным течением и относительно благоприятным прогнозом. Однако в ряде случаев она может значительно увеличиваться в размере, характеризуясь выраженным экзофитным ростом, либо приобретать инвазивные черты, проникая в окружающие и подлежащие ткани, приводя к их разрушению. Подобный рост опухоли обычно ассоциируется с определенными морфологическими типами, которые рассматривают как агрессивные [3].

Показателем интенсивности роста ткани является пролиферативная активность клеток. Она относительно спокойна в доброкачественных процессах и резко возрастает в злокачественных опухолях. Аналогичные тенденции присущи и эпителиальным опухолям кожи. Так, пролиферативная активность клеток базальноклеточного рака кожи выше, чем в очагах лейкоплакии [4], а при раке *in situ* индекс пролиферации превосходит таковой при предраковом актиническом кератозе [4,5]. Плоскоклеточный рак кожи отличается высоким уровнем пролиферации, который следует за снижением степени его дифференцировки [6–8].

Предыдущие исследования показали, что по характеру пролиферативной активности клеток базалиома представляет гетерогенную группу. Наиболее интенсивный рост имела язвенная форма, тогда как нодулярная и поверхностная характеризовались умеренными и низкими показателями [9]. Высокий уровень пролиферации отмечали в микронодулярном, метатипическом типе базалиомы и типе морфеа [10, 12]. Также отмечали повышение индекса Ki67 в инфильтративном и метатипическом типе по сравнению с нодулярным и поверхностным [11, 13]. В то же время единого мнения о связи уровня пролиферации с гистологическим типом базалиомы до сих пор нет, так как другие исследования свидетельствовали, что индекс Ki67 в нодулярном и поверхностном

мультицентрическом типе базальноклеточного рака значительно превосходил аналогичный показатель в склерозированном и типе морфеа [14, 15]. Учитывая противоречивые данные, представляется интересным и актуальным продолжить изучение пролиферативной активности клеток в различных морфологических типах базалиомы, что позволит более детально понимать маркеры и предикторы агрессивного течения опухоли.

Материалы и методы

В работе исследования использовали 36 биоптатов кожи больных базальноклеточным раком кожи. Биопсию кожи размером 0,5x0,5 см проводили под местной анестезией 2% раствором новокаина, биоптаты фиксировали в 10% растворе формалина, забуфференом по Лилли при pH-7,4. Материал заливали в парафин по обычной методике. Серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили в соответствии со стандартным протоколом. Парафиновые срезы наносили на стекла с адгезивным покрытием, депарафинировали по стандартному протоколу. Срезы, погруженные в цитратный буфер, инкубировали в микроволновой печи при мощности 690 Вт два раза по пять минут. Двадцать минут при комнатной температуре, срезы охлаждали, подсушивали и наносили первичные антитела. Для определения уровня пролиферации использовали моноклональные антитела к протеину Ki67 (DAKO), разведение 1:200. Использовались соответствующие позитивные и негативные контроли — иммунные и неиммунные сыворотки. Срезы промывали в буфере, подсушивали, затем на них наносили EnVision (anti-mouse и anti-rabbit фирмы DAKO, Дания) на 30–40 минут. Для визуализации реакции наносили DAB+ (3, 3 г — диаминобензидин), что позволяло получать специфическую коричневую окраску. Затем срезы докрасивали гематоксилином Майера. Опреде-

ление уровня пролиферации оценивалась с помощью индекса, который вычислялся как среднее от числа меченых ядер на 100 учтенных ядер (при учете 500–1000 опухолевых клеток). Подсчет меченых ядер проводился в репрезентативных полях зрения с относительно равномерным распределением опухолевых клеток, сверху вниз и слева направо. Клетки на периферии срезов, где чаще всего наблюдается фоновое окрашивание, не учитывались.

Для статистической обработки данных использовались методы t-Стьюдента с поправкой для множественные сравнения, хи-квадрат. Расчеты проводились при помощи программы BIOSSTAT. Полученные различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты

Среди 36 базалиом пять имели поверхностный мультицентрический тип строения, четыре – поверхностный мультицентрический в сочетании с солидным, семь – солидный, два – аденоидный, два – солидно-аденоидный, пять – инфильтративный, три – микронодулярный.

В восьми случаях отмечали различные варианты сочетания солидного, инфильтративного, микронодулярного, склерозирующего строения.

Индекс пролиферации Ki67 в поверхностном мультицентрическом типе и при сочетании его с солидным компонентом варьировал от 14,9 до 31,1%. Средний индекс составлял 22,2%. Пролiferирующие клетки в шести случаях располагались преимущественно по периферии клеточных комплексов, в трех – равномерно по клеточным комплексам. При солидных опухолях средний индекс составил 26,5%, он варьировал от 14,5 до 38,2% (рис.1).

Периферическое распределение наблюдали в четырех случаях, равномерное – в трех. При аденоидном строении пролиферирующие клетки распределялись равномерно, индекс пролиферации составлял 22,6 и 31,3%. В случаях, когда имелось сочетание солидного и аденоидного компонентов, индекс пролиферации составлял 36,8 и 19,2%. В первом случае клетки распределялись равномерно, во втором – равномерно в аденоидном компоненте и по периферии

Рисунок 1. Экспрессия Ki67 в солидной базалиоме. Низкий индекс пролиферации. Распределение клеток, экспрессирующих Ki67 по периферии комплексов. Иммуногистохимическая реакция. ПАП-метод, докраска ядер гематоксилином Майера. Ув. X200

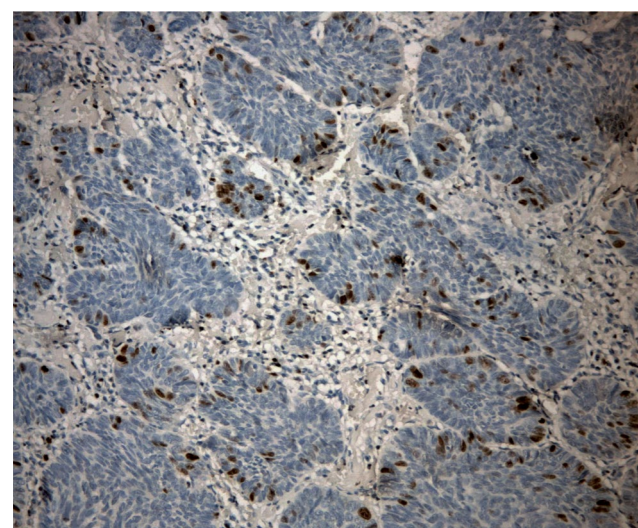
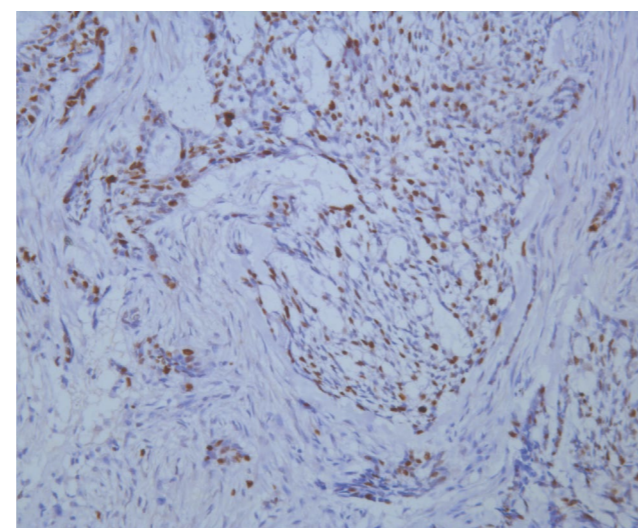


Рисунок 2. Экспрессия Ki67 в базалиоме инфильтративного строения. Средний индекс пролиферации. Равномерное распределение клеток, экспрессирующих Ki67. Иммуногистохимическая реакция. ПАП-метод, докраска ядер гематоксилином Майера. Ув. X200



– в солидном.

В опухолях инфильтративного, микронодулярного строения и при их сочетании клетки, экспрессирующие маркер Ki67, диффузно регистрировались по всем клеточным комплексам. В инфильтративном типе минимальное и максимальное значение индекса было 27,6 и 47,8% (среднее значение – 35,4%) (рис.2). Микронодулярные базалиомы имели средний индекс Ki67 26,9%. В случаях инфильтративно-склерозирующего строения индекс имел значение 40,2 и 31,6%, пролиферирующие клетки равномерно распределялись в комплексах (рис.3).

При сочетании инфильтративного, солидного и микронодулярного строения преимущественно отмечали равномерное распределение пролиферирующих клеток, средний индекс составлял 36,5% (значения варьировали от 22,1 до 50,4%). Солидное строение в сочетании с инфильтративным склерозирующим имели опухоли с индексом Ki67 26,7 и 35,3%, в солидном компоненте пролиферирующие клетки располагались преимущественно по периферии комплексов, инфильтративном склерозирующем – равномерно.

При анализе пролиферативной активности клеток мы сгруппировали опухоли в зависимости от характера течения и роста. В группу неинвазивного роста мы включили опухоли, имеющие поверхностный мультицентрический, солидный, адено-

идный, сочетание поверхностного мультицентрического и солидного компонентов. В группу с инвазивным ростом нами были включены опухоли инфильтративные, микронодулярные, инфильтративно склерозирующие, а также опухоли сложного строения (инфильтративный + микронодулярный + солидный и солидный + инфильтративный склерозирующий).

Средний индекс пролиферации неагрессивных типов составил $24,77 \pm 7,47$ с доверительным интервалом 95% 21,27–28,26 (табл. 1). Средний индекс Ki67 агрессивных типов составлял $33,53 \pm 8,94$ с доверительным интервалом 95% 28,77–38,29 (табл. 1). Различия в уровне пролиферации между агрессивными и неагрессивными типами носили статистически значимый характер ($p = 0,003$).

Анализ характера распределения пролиферирующих клеток в опухолевых комплексах показал, что в неагрессивных типах периферическое распределение клеток наблюдалось в 50% случаев, равномерное – в 45%, в 5% случаев ряд комплексов в опухоли имели один тип распределения, другие комплексы – иной тип распределения (табл.2). В агрессивных типах 81,25% случаев имели равномерное распределение пролиферирующих клеток, сочетание двух типов распределения – 18,75% (табл. 2). Периферическое распределение пролиферирующих клеток в агрессивных типах не

Таблица 1. Индекс пролиферации Ki67 в агрессивных и неагрессивных морфологических типах базалиомы*

	N	M ± SD	95% ДИ	Минимум	Максимум
Неагрессивные типы	20	24,77 ± 7,47	21,27–28,26	14,5	38,2
Агрессивные типы	16	33,53 ± 8,94	28,77–38,29	22,1	50,4

*Различия статистически значимы, значение $p = 0,003$ (t-критерий Стьюдента).

встречалось. При сравнении распределения клеток между агрессивными и неагрессивными типами опухоли было показано, что различия носят статистически достоверный характер ($p = 0,003$).

Обсуждение

При изучении пролиферативной активности клеток было показано, что поверхностный мультицентрический, солидный, аденоидный тип базалиомы, а также их сочетания характеризуются относительно невысоким средним индексом Ki67, который варьировал в пределах 22,2–26,5%. Ранее было показано, что опухоли солидного, солидно-аденоидного, солидно-инфильтративного и аденоидного строения имели средний индекс Ki67 $15,02 \pm 4,91\%$ при разбросе показателей от 8,6 до 32,1% [12].

В нашем исследовании опухоли инфильтративного, инфильтративно-склерозирующего строения имели более высокий индекс Ki67 35,4 и 38,4% соответственно. Схожие показатели имели сложные базалиомы, сочетающие в своем строении инфильтративный, солидный, микронодулярный

и склерозирующий компоненты. Значительное повышение уровня пролиферации в инфильтративном и метатипическом типе, по сравнению с поверхностным мультицентрическим и нодулярным, отмечали и другие исследователи [11, 13]. Седова Т. Г. показала, что опухоли, имеющие морфеостроение, в 70% случаев имели высокую пролиферативную активность клеток [10]. Значительное повышение пролиферативной активности клеток до $87,5 \pm 2,5\%$ наблюдали и при метатипическом типе базалиомы, по сравнению с другим морфологическим строением [9]. Однако, по нашим данным, статистически достоверных различий пролиферативной активности клеток между отдельными типами базалиомы установлено не было. Возможно, это объясняется незначительным количеством отдельно взятых типов. Поэтому опухоли были объединены в зависимости от характера течения и роста на две группы: неагрессивного и агрессивного роста. Средний индекс Ki67 составил в группах $24,77 \pm 7,47$ и $33,53 \pm 8,94$ соответственно. Различия в уровне пролиферации между агрессивными и неагрессивными типами носили статистически значимый

Рисунок 3. Экспрессия Ki67 в инфильтративно-склерозирующей базалиоме. Высокий индекс пролиферации. Равномерное распределение клеток, экспрессирующих Ki67. Иммуногистохимическая реакция. ПАП-метод, докраска ядер гематоксилином Майера. Ув. x400

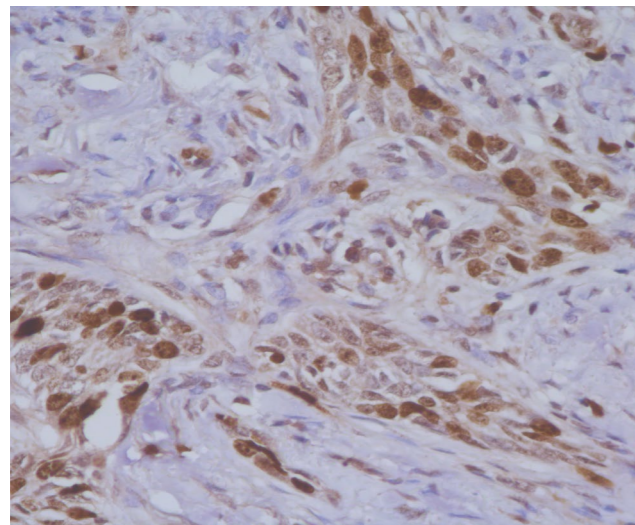


Таблица 2. Распределение клеток в комплексах базалиомы*

Распределение клеток	Неагрессивный тип	Агрессивный тип
Равномерное	9 45%	13 81,25%
Периферическое	10 50%	0 0%
Равномерное/периферическое	1 5%	3 18,75%

*Различия статистически значимы, значение $p = 0,003$ (критерий Хи-квадрат).

характер ($p = 0,003$).

Нет определенной ясности относительно микронодулярного типа базалиомы. По нашим данным, он имел индекс пролиферации 26,9%, что соответствовало показателям солидного, аденоидного и поверхностного мультицентрического типа. Хотя ранее отмечали превосходство в 1,5 раза уровня пролиферации микронодулярного типа над солидным и аденоидным [12].

Установлена ассоциация между индексом Ki67 и распределением пролиферирующих клеток в клеточных комплексах базалиомы. В агрессивных типах, характеризующихся более высоким уровнем пролиферации, клетки, экспрессирующие Ki67, локализуются равномерно в клеточных комплексах. Тогда как в неагрессивных типах в половине случаев пролиферирующие клетки распределяются по периферии. Преимущественно периферическое распределение отмечали в поверхностных базалиомах по сравнению с язвенными, а также в первичных по сравнению с рецидивными [16], что также ассоциировалось с более низким пролиферативным потенциалом.

Заключение

- По уровню пролиферативной активности клеток базалиома представляет гетерогенную группу.
- Средний индекс пролиферации неагрессивных типов (солидного, аденоидного, поверхностного мультицентрического и их сочетаний) составил $24,77 \pm 7,47$ с доверительным интервалом 95% 21,27–28,26. Средний индекс Ki67 агрессивных типов (инфильтративного, микронодулярного, инфильтративного склерозирующего и их сочетания с солидным компонентом) составлял $33,53 \pm 8,94$ с доверительным интервалом 95% 28,77–38,29. Различия в уровне пролиферации между агрессивными и неагрессивными типами носили статистически значимый характер ($p = 0,003$).

- Клетки, экспрессирующие Ki67, распределяются в клеточных комплексах базалиомы равномерно и по периферии. В неагрессивных типах периферическое распределение клеток наблюдалось в 50% случаев, равномерное – в 45%. В агрессивных типах 81,25% случаев имели равномерное распределение пролиферирующих клеток, сочетание двух типов распределения – 18,75%. Различия в распределении клеток, экспрессирующих Ki67, между агрессивными и неагрессивными типами базалиомы носят статистически достоверный характер ($p = 0,003$). ■

Литература

1. Birch-Johansen F., Jensen A., Mortensen L., Olesen A. B., Kjaer S. K. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978–2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int. J. Cancer.* –2010. –127. –P. 2190–2198.
2. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* –2012. –166. –P. 1069–1080.
3. Mamata M., Karuna R. Basal cell carcinoma: evaluation of clinical and histologic variables. *Indian Journal of Dermatology.* –2004. –49. –P. 25–27.
4. Talghini S., Halimi M., Baybordi H. Expression of p 27, Ki 67, p 53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen disease. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* –2009. –12 (12). –P.929–933.
5. Çayirli M., Köse O., Demiriz M. Clinical, dermoscopic and immunohistochemical assessment of actinic keratoses and evaluation of the effectiveness of diclofenac therapy with immunohistochemical analysis. *Arch Dermatol Res.* –2013. –305. –P.

- 389–395.
6. Scola N., Segert H. M., Stücker M., Altmeyer P., Gambichler T., Kreuter A. Ki-67 may be useful in differentiating between keratoacanthoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin. Exp. Dermatol.* –2014. –39. –P.216–218.
 7. Lan Y. J., Chen H., Chen J. Q., Lei Q. H., Zheng M., Shao Z. R. Immunolocalization of vimentin, keratin 17, Ki-67, involucrin, β -catenin and E-cadherin in cutaneous squamous cell carcinoma. *Pathol. Oncol. Res.* –2014. –20. –P.263–266.
 8. Sánchez-Hernández M., Conesa-Zamora P., García-Solano J., Corbalán-Vélez R., Martínez-Barba E., Pérez-Guillermo M. Expression profiles of ProEx C and Ki67 in squamous cell carcinoma in situ of the skin and their relationship with human papillomavirus genotypes. *J. Cutan Pathol.* –2010. –37. –P.730–736.
 9. Снарская Е. С. Иммунологические аспекты патогенеза, дифференциальной диагностики и иммунотерапии язвенной разновидности базальноклеточного и метатипического рака кожи. Дисс. докт. мед. наук. –М., 2005.
 10. Седова Т. Г. Базальноклеточный рак кожи (эпидемиология, клинкоморфологические особенности, оценка факторов риска). Дисс. канд. мед. наук. –М., 2009.
 11. Kramer E., Herman O., Frand J., Leibou L., Schreiber L., Vaknine H. Ki67 as a biologic marker of basal cell carcinoma: a retrospective study. *Isr. Med. Assoc. J.* –2014. –16. –P.229–232.
 12. Алиева П. М. Совершенствование аппликационной терапии солитарной нодулярной базалиомы. Автореф. Дисс. канд. мед. наук. –М., 2014.
 13. Bieniek A., Pula B., Piotrowska A., Podhorska-Okolow M., Salwa A., Koziol M., Dziegiel P. Expression of metallothionein I/II and Ki-67 antigen in various histological types of basal cell carcinoma. *Folia Histochem. Cytobiol.* –2012. –50. –P.352–357.
 14. Mateoiu C., Pirici A., Bogdan F. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, Ki-67 and bcl-2 in different histologic variants of basal cell carcinoma. *Rom. J. Morphol. Embryol.* –2011. –52 (1 Suppl). –P.315–319.
 15. Corrêa Mde P., Ferreira A. P., Gollner A. M., Rodrigues M. F., Guerra M. C. Markers expression of cell proliferation and apoptosis in basal cell carcinoma. *An. Bras. Dermatol.* –2009. –84. –P.606–614.
 16. Kazantseva I. A., Khlebnikova A. N., Babaev V. R. Immunohistochemical study of primary, recurrent and metatypical basal cell carcinoma. *Am. J. Dermatopathol.* –1996. –18. –P.35–42.



НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Специалисты Центра неврологии Клинической больницы МЕДСИ на Пятницком шоссе оказывают полный комплекс услуг по лечению и реабилитации пациентов, перенесших:

- Инсульт;
- Черепно-мозговые травмы;
- Нарушение координации движений и равновесия;
- Поражение спинного мозга;
- Вегетативная дистония;
- Головные боли различного происхождения;
- Дорсопатия и др.

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА:

- активацию клеток коры головного мозга, отвечающих за движения туловища и конечностей;
- восстановление когнитивных и двигательных функций;
- восстановление самостоятельного глотания;
- социально-бытовую адаптацию.

ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ:

- Комплекс «Амадео» – диагностика и лечение при нарушениях мелкой моторики кисти;
- HandTutor – инновационная система для восстановления функций кисти и пальцев;



- ArmTutor – инновационная система для восстановления функций локтевого и плечевого сустава;
- Рефлекторно-нагрузочные костюмы (космические технологии) – восстановление чувствительности суставов и мышц, утраченной вследствие инсульта;
- Дистанционная реабилитация.

КОНТАКТЫ:

Клиническая больница МЕДСИ на Пятницком шоссе
 Адрес: Московская обл., п/о Отрадное, Пятницкое шоссе, 6-й км
 Тел.: + 7(495)7-305-726; +7(495)7-800-500. Сайт: www.meds.ru

К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА

М. С. ПЕТРОВА, научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;
 А. В. КИЛЬДЮШЕВСКИЙ, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения трансфузиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;
 Г. Э. БАГРАМОВА, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии ФПКМР РУДН.

Блезнь Рейтера (БР) характеризуется сочетанным поражением мочеполювых органов в форме негонококкового (хламидийного) уретрита, воспаления глаз и суставов по типу асимметричного реактивного артрита [1]. В МКБ-IX она была включена в рубрику «Прочие венерические болезни, в МКБ-X — в рубрику «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», подрубрику «Инфекционные артропатии» (М. 02. 3) [5]. В нашей стране ввиду полового инфицирования, нередкого поражения кожи, в том числе половых органов (в форме цирцинарного, ксеротического баланита), необходимости предотвращения рецидивов болезни и тщательной санации половых партнеров, она традиционно находится, прежде всего, в компетенции врача-венеролога [4, 5].

При этом важным аспектом его внимания

является необходимость отличия псориазиформных высыпаний, возникающих у 15–20% пациентов с БР [1, 4, 5], от псориазических. Сложность дифференциальной диагностики в этой ситуации обусловлена возможностью сочетания псориаза с псориазическим артритом (ПА), который также сложно отличить от БР. В различии БР от ПА могут оказать помощь некоторые особенности клинического течения кожных симптомов. В частности, при БР суставные поражения предшествуют кожным, а при ПА чаще следуют за ними; синхронность в возникновении суставных и кожных симптомов при БР отсутствует, а при ПА обычно имеют место; при БР сыпь бывает полиморфной, в при псориазе — моноформная; при БР отсутствует феномен «псориазической триады», который имеет место при ПА; для БР характерны цирци-

нарный, ксеротический баланит и эрозии в полости рта, которые не встречаются при псориазе; при БР чаще поражается кожа гениталий, слизистые оболочки, дистальные отделы конечностей, а для псориаза в большинстве случаев характерна типичная локализация высыпаний (волосистая часть головы, разгибательные поверхности конечностей, область крестца и т. д.). При БР обычно отмечается поражение ногтей по типу онихогрифоза, подногтевой гиперкератоз, а также паронихии, и не бывает симптомов «наперстка» и «масляных пятен», характерных для ПА [2].

Кроме того, проводимые нами с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) исследования биоптатов клинически непораженной кожи показали, что выявление антител класса IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы при БР в отличие от отложения их при псориазе в зоне сосочкового слоя дермы, в большинстве случаев помогало дифференцировать БР и ПА [4, 5]. Реакция ПИФ также использовалась нами для контроля над эффективностью лечения БР.

Клинические примеры

Больной В., 39 лет

Болен 18 лет, когда впервые появились боли в левом коленном суставе. Обратился к врачу по месту жительства и получал лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС). Эффекта не было, после чего был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ. При обследовании в материале из уретры методом прямой иммунофлюоресценции были обнаружены *S.trachomatis* и установлен диагноз «болезнь Рейтера (II стадия): хронический тотальный хламидийный уретрит (переходный инфильтрат передней уретры, литтреит, морганит, хронический катаральный колликулит), хронический катаральный простатит; серонегативный полиартрит с поражением периферических суставов и пояснично-крестцового сочленения». Получал лечение противохламидий-

ными антибиотиками (азитромицин по 1,0 г через семь дней с интервалом в одну неделю №3; дексаметазон по 8 таблеток в сутки 30 дней с последующим снижением на протяжении двух недель; трипсин; «Эскузан»). Проводились физиотерапия, адекватное местное лечение (массаж предстательной железы через день №15, инстилляции уретры 0,5% нитратом серебра, туширование семенного бугорка 10% нитратом серебра). После лечения наступило выраженное улучшение, ремиссия продолжалась восемь месяцев. После чего в связи со сменой половой партнерши и половым инфицированием *S.trachomatis* появились боль и отек коленных, локтевых, плечевых, лучезапястных суставов, которые периодически уменьшались и нарастали. В 1996 году больной вновь обратился в дерматовенерологическое отделение МОНИКИ, где после обнаружения *S.trachomatis* проводилось такое же лечение, а антибиотикотерапия проводилась «Абакталом» (внутри по 400 мг в сутки в течение месяца) — выписан из отделения с улучшением. Половой партнер не был санирован. После этого периодические обострения происходили по нескольку раз в год. В связи с чем неоднократно получал лечение в различных медицинских центрах г. Москвы. Отмечалось улучшение, но длительность ремиссий не превышала 4–5 месяцев. Продолжал половые контакты с прежней половой партнершей, которая в дальнейшем была обследована — у нее были обнаружены *S.trachomatis*, но со слов больного их излечить не удавалось. С 1997 по 2005 годы неоднократно лечился по этому поводу в различных государственных медучреждениях и частных медицинских центрах г. Москвы. Эффект был кратковременным. С 2006 г. появились резкие боли в правом тазобедренном суставе. Самостоятельно принимал НПВС с временным положительным эффектом. В августе был консультирован ревматологом института ревматологии МЗРФ — рекомендовано хирургическое лечение (протезирование) правого тазобедренного сустава.

В сентябре 2008 года вновь обратился в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ и был госпитализирован с диагнозом «болезнь Рейтера (II стадия):

хронический тотальный хламидийно-уреаплазменный уретрит (мягкий инфильтрат передней уретры, литтреит, морганит, хронический интерстициальный колликулит), хронический фолликулярный простатит, левосторонний везикулит; серонегативный полиартрит с поражением периферических суставов и пояснично-крестцового сочленения, особенно слева; псориазиформная кератодермия в правой лобковой области (рис. 1). С дифференциально-диагностической целью произведена реакция ПИФ видимо здоровой кожи, в результате были обнаружены депозиты IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы (рис. 2).

При обследовании жены методом ИФА были выявлены сывороточные IgG к БТШ-60 *S. trachomatis* (титр 1:100), а с помощью реакции ПИФ в здоровой коже — отложения IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы.

Получал лечение: фотоферез №4, диклофенак в/м, «Вильпрафен» по 500 мг два раза

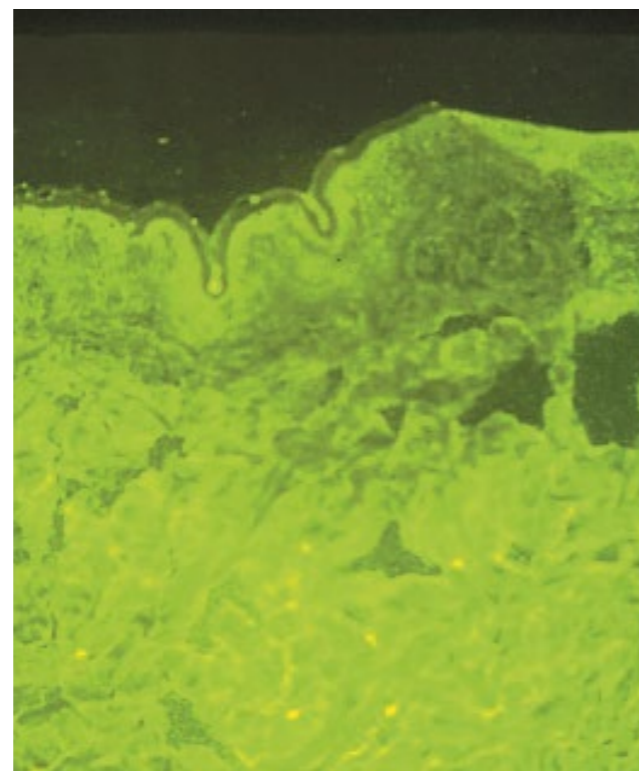
Рисунок 1. Псориазиформный очаг в области лобка у больного В.



в сутки два месяца, доксициклин по 0,2 г в сутки два месяца (*S. trachomatis* выявлены не были, но при исследовании отделяемого уретры 14.01.2009 г. были выделены *E. coli*, чувствительные к доксициклину), дипроспан 1,0 в/м №7, гемодез в/в капельно через день №10, барокамера 10 сеансов, массаж предстательной железы №15, туширование семенного бугорка 10% раствором нитрата серебра №7, инстилляциии уретры соком каланхоэ с новокаином №20. В результате лечения наступило выраженное улучшение: разрешилась бляшка в области лобка, произошло исчезновение утренней скованности в суставах, уменьшение в них болей, улучшение походки.

В декабре 2008 года после обследования в дерматовенерологическом отделении МОНИКИ (антитела к БТШ-60 *S. trachomatis* не обнаружены) получал повторный курс лечения: фотоферез №4, массаж предстательной железы, диклофенак в/м. В результате проводимого лечения произошло

Рисунок 2. Реакция прямой иммунофлюоресценции больного В. до лечения: видны депозиты IgG в зоне сосочкового и сетчатого слоев дермы

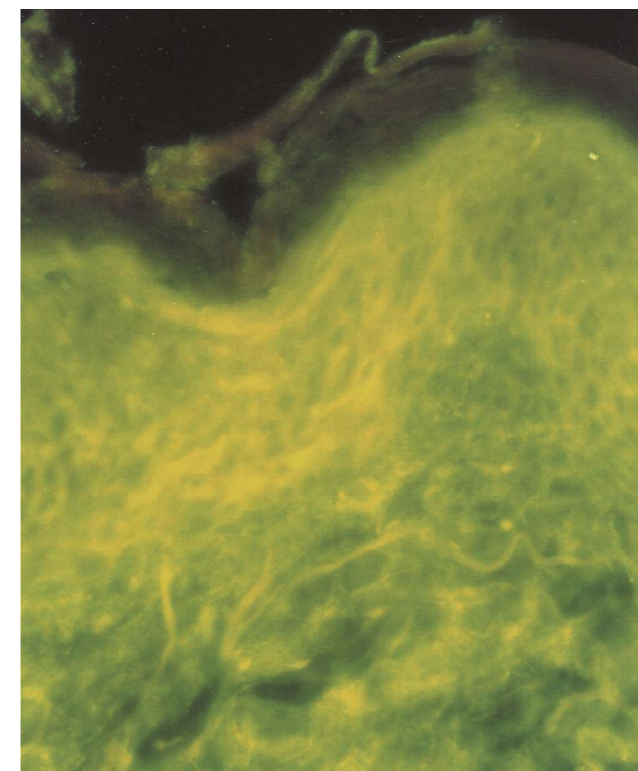


дальнейшее уменьшение болей в суставах, улучшение показателей в иммунологических исследованиях крови и СОЭ. В феврале 2009 года пациент был вновь госпитализирован в дерматовенерологический стационар МОНИКИ для проведения планового курса фотофереза.

Больной Л., 50 лет

Болен около десяти лет хроническим простатитом, лечился у венерологов, получал спарфло, циклоферон. Через три дня после полового контакта с незнакомой женщиной (без использования средств индивидуальной профилактики ИППП) появились боли в суставах конечностей, возникла их гиперемия и отечность, температура тела повысилась до 38°C, нарастала общая слабость. Спустя три месяца после начала заболевания в материале из уретры методом ПЦР в реальном времени были обнаружены *S. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*. В связи с этим 7. 09.2008 г. был госпитализирован в отделение дерматовене-

Рисунок 3. Реакция прямой иммунофлюоресценции больного В. после лечения: видны депозиты IgG в зоне сосочкового слоя дермы



рологии и дерматоонкологии МОНИКИ для исключения болезни Рейтера.

При обследовании был обнаружен мочеполювой очаг инфекции: хронический малосимптомный уретропростатит (мягкий инфильтрат передней уретры, литтреит, морганит, интерстициальный колликулит; хронический фолликулярный простатит), левосторонний везикулит. Кожа над голеностопными, коленными, локтевыми, межфаланговыми суставами была отечна, гиперемирована, горяча на ощупь, а активные и пассивные движения в суставах резко болезненны.

При обследовании жены в ИФА обнаружены IgGБТШ-60 *S. trachomatis* (титр > 1:50).

Лабораторные данные: общий анализ крови: лейкоциты 5400 x 10⁶/л, эозинофилы 1%, лимфоциты 30%, нейтрофилы палочкоядерные 5%, сегментоядерные 60%, моноциты 4%, тромбоциты 2,1x 10⁵/л, СОЭ 25 мм/час. В крови был обнаружен антиген HLA-B27, в реакции ПИФ в здоровой коже — отложения IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы.

Субпопуляции лимфоцитов: CD3 — 64%; CD4 — 52%; CD8 — 12; CD4/CD8 — 4,3; Ig G — 120 г/л; IgA — 110 г/л; IgM — 20 г/л (23.07.2008 г.).

Диагноз: «болезнь Рейтера (II стадия): хронический тотальный хламидийно-уреаплазменный уретрит (мягкий инфильтрат передней уретры, литтреит, морганит, хронический катаральный колликулит), хронический фолликулярный простатит, левосторонний везикулит; серонегативный полиартрит с поражением периферических суставов и пояснично-крестцового сочленения».

Получал лечение: «Дипроспан» 1 мл в/м, гемодез 200 мл в/в капельно №6; внутрь «Вольтарен» 25 мг три раза в день; «Абактал» (400 мг) лимфотропно на лидазе (64 ЕД) в голень ежедневно №5, затем через день №10, внутрь «Вобэнзим» по пять таблеток три раза в день 20 дней; «Виферон» 1 млн МЕ в ректальных свечах 30 дней; инстилляциии уретры соком каланхоэ с новокаином №25; туширование семенного бугорка 1% нитратом серебра №5; массаж предстательной железы №15; магнитотерапия на область предстательной железы №15; четыре сеанса фотофереза.

Таблица 1. Данные лабораторного обследования: общий анализ крови

	Гемо-глобин	Эри-троциты	Лейко-циты	Тромбо-циты	Пал-очко-ядерн.	Сег-мен-то-ядерн.	Эозин	Базоф.	Мо-ноц.	Лим-фо-циты	СОЭ
18.08.08	136	4.53	9.2	—	1.5	61.5	2.5	0.5	6.5	27.5	43
30.10.08	160	5.16	8.0	366.36↑	0.5	66.5	1.5	0.5	8.0	23.0	43
13.11.08	149	4.91	8.8	—	—	61.0	1.0	—	17.0	21.0	22
26.11.08	142	5.5	15.2	385	—	—	—	—	4.7	23.8	14

Таблица 2. Динамика биохимических анализов крови

	Били-рубин прямой	Били-рубин непрямой	Били-рубин общий	Холе-стерин общий	Белок общий	Альбу-мин	Глюкоза	АЛТ	АСТ	g-ГТ
10.10.08	—	—	9.0	6.3	87↑	45↑	4.9	19	21	52↑
02.12.08	—	—	12	4.6	89↑	43	5.8	24	17	64↑

Таблица 3. Антитела к иерсиниям не обнаружены 10.12.2008 г. Исследование методом ПЦР на урогенитальные инфекции: динамика исследования иммунограммы (от 30.07.08 г.)

Показатель	Норма, %	Пациент, %
CD3 + (Т-лимфоциты)	60–75	80.2↑
CD4 + (Т-хелперы/индукторы)	35–46	56.8↑
CD8 + (Т-супрессоры/цитотоксические)	25–30	19.5↓
CD20 + (В-лимфоциты)	5–15	5.5
HLA-DR + (В-лимфоциты, активированные Т-лимф.)	7–15	11.3
CD38 + (активированные лимфоциты)	24–40	53.4↑
CD25 + (α-цепь рецептора интерлейкина-2)	0–5	14.9↑
CD16 + (NK-клетки)	10–20	9.1↓
CD11b + (C3bi рецептор C3 комп. комплемента)	10–35	25.7
CD50 + (молекула адгезии)	85–100	94.8
CD45RA + (В-лимф., Т-лимф., NK-клетки)	45–65	54.7
CD5 + (Т-лимфоциты)	60–80	83.3↑
CD7 + (Т-лимфоциты, NK-клетки)	60–80	80.8↑
CD71 + (рецептор трансферрина)	0–5	3.9
CD95 + (FAS/APO-1 антиген, опосредующий апоптоз)	23–60	60
CD4 +/CD8 + (иммунорегуляторный индекс)	1.2–2.4	2.9↑

Таблица 4. Динамика иммунологических исследований крови в процессе проведения после первого курса лечения (включая фотоферез)

Маркер	Перед лечением 24.11.08 г.		После лечения 02.12.08 г.	
	%	Интенсивность флюоресценции	%	Интенсивность флюоресценции
CD3	75		73	
CD4	51		53	
CD8	26		22	
CD4/ CD8	1.96		2.4	
CD16	10		7	
CD19	8		11	
CD18	—		88	
CD11b	90		13	
CD62L	53		61	
CD14	17		19	
CD36	26		20	
CD83	0		0	
CD86	19		20	
CD3 + 18 +	73	1.8	69	1.87
CD16 + 18 +	11	5.56	9	5.22
CD3 + 62L +	45	5.48	50	5.74
CD16 + 62L +	3	2.52	2	3.53
CD3 + 11b +	13	3.36	5	3.4
CD16 + 11b +	10	9.65	7	6.5
CD14 + 86 +	17	6.57	19	3.81
CD14 + 83 +	0		0	0
CD3 + 86 +	0		0	0
CD3 + 83 +	0		0	0
CD36 + 86 +	19	5.5	23	4.22

В результате лечения наступило клиническое выздоровление с элиминацией *C. trachomatis* и *U. urealiticum*.

При исследовании субпопуляции лимфоцитов от 23.09.2008 г.: CD3 – 41,7%; CD4 – 27,%; CD8 – 32,8%; CD4/CD8 – 0,8; IgG – 130 г/л; IgA – 70 г/л; IgM – 120 г/л, т. е. произошло снижение уровня CD4 + и увеличение уровня CD8 + лимфоцитов крови с нормализацией иммунорегуляторного индекса. В ПИФ здоровой кожи депозиты IgG выявлены только в сосочковом слое дермы.

При осмотре 15.03.2009 г. жалобы отсутствовали. Рекомендовано динамическое

наблюдение у венеролога и ревматолога по месту жительства.

Приведенные примеры свидетельствуют о важности использования реакции ПИФ видимо здоровой кожи не только при дифференциальной диагностике II стадии БР от псориаза, но и для оценки эффективности проводимой терапии. Что касается последней, то нами в комплексном лечении БР на протяжении более чем десяти лет с успехом применяется лимфотропная антибиотикотерапия абакталом и ровамицином [4, 5].

Как известно, лимфотропное введение придает антибиотикам как низкомолекулярным соединениям особые свойства, благодаря которым они легко проникают через биологические барьеры. При таком введении антибиотика его концентрация в центральной лимфе, крови, лимфатических узлах, органах и тканях (в месте введения и далеко за его пределами) в несколько раз превышает таковую при других способах введения. Для лимфотропной антибиотикотерапии БР имеются весьма благоприятные предпосылки, обусловленные тем, что часть лимфатических сосудов тела предстательной железы направляется к подвздошным лимфатическим, а по ходу семявыносящего протока — и к паховым лимфатическим узлам. Таким образом, антибиотики, введенные лимфотропно в голень, могут попадать в паховые лимфатические узлы, а из них по лимфатическим сосудам семенного канатика в лимфатические сосуды и ткань предстательной железы. Тогда как при пероральном приеме антибиотика из-за анатомической особенности предстательной железы (наличия плотной фиброзной капсулы, благодаря которой даже при начавшемся воспалении в железе увеличивается внутрипростатическое давление) доставка лекарств в железу по суженным артериолам весьма затруднительна (у женщин, которые болеют БР в 10 раз реже мужчин, введенный лимфотропно в голень антибиотик также через лимфатические сосуды и узлы попадает сразу непосредственно в очаг хронической инфекции в мочеполовых органах) [6]. Ранее нами уже было отмечено, что поскольку при лимфотропном введении антибиотика не задействуется пищеварительный тракт, не возникает диспептических расстройств и стойкого дисбактериоза кишечника, нет осложнений со стороны других органов, выраженного кандидоза и, что особенно важно, угнетения иммунных сил организма [4].

Таким образом, метод лимфотропного введения антибиотика позволяет при меньших курсовых дозах и отсутствии побочных эффектов, свойственных

обычным способам применения антибиотиков, достичь при БР оптимального клинического эффекта и элиминации возбудителя.

Что касается метода фотофереза, то он уже с успехом применялся при БР [7] и нами был использован как метод физиотерапии с целью иммунокоррекции. ■

Литература

1. Ильин И. И. *Негонококковые уретриты* — М.: Медицина, 1991.
2. Ковалев Ю. Н., Ильин И. И. // *Сборник научных работ: Болезнь Рейтера. Проблемы патогенеза, диагностики и терапии.* — Челябинск, 1990. — С. 65–71.
3. Ковалев Ю. Н., Молочков В. А., Петрова М. С. *Болезнь Рейтера.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Молочков В. А., Ильин И. И. *Хронический уретрогенный простатит.* — М.: Медицина, 2004.
5. Молочков В. А., Ковалев Ю. Н., Лысенко О. В. // *Инфекции, передаваемые половым путем/ Под ред. В. А. Молочкова, О. Л. Иванова, В. В. Чеботарева.* — М.: Медицина, 2006. — С. 451–482.
6. Челингилов Р. Х. *Лимфотропные и эндолимфатические методы лечения гнойной хирургической инфекции (экспериментально-клиническое исследование)* // *Автореф. дис. ...докт. мед. наук.* — М., 1992.
7. Malawista S. E., Trock D., Edelson R. L. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1991. — Vol. 636. — P. 217–226.

Реклама

Надежда на здоровую и счастливую жизнь




Разработка препаратов для лечения вирусных заболеваний является одним из приоритетных направлений деятельности компании **BIOCAD**.

BIOCAD является разработчиком и производителем оригинального препарата **Альгерон®** (МНН: цепэгинтерферон альфа-2b) для терапии хронического гепатита С. Это первое в России лекарственное средство пегилированного интерферона альфа отечественного производства с оригинальной структурой молекулы.

Курс на выздоровление — программа поддержки пациентов, направленная на повышение доступности препаратов компании BIOCAD.



Возможности:

-  Получить первичную информацию о препарате
-  Получить информацию о наличии препарата в аптечных учреждениях и заказать препарат через программу «Курс на выздоровление»
-  Проконсультироваться с медицинским экспертом

www.kurs.biocad.ru

Горячая линия: 8 800 2002-142

BIOCAD
Biotechnology Company

ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Г. Э. БАГРАМОВА, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии ФПКМР РУДН.

Генитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых частых инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Только в США ею поражено около 20 млн и ежегодно заражается 5,5 млн человек [16]. Чрезвычайная опасность и важная социальная значимость этой инфекции обусловлена ее этиологической ролью в развитии практически всех случаев рака шейки матки, около 50% других видов рака аногенитальной области, а также целого ряда разновидностей злокачественных новообразований верхних дыхательных путей и кожи [18, 23].

В России, где официально регистрируются лишь случаи аногенитальных (венерических) бородавок, интенсивный показатель заболеваемости ими, составивший в 2004–2005 годах 32,9–32,1 случая на 100 тысяч населения, свидетельствует об эпидемиче-

ском характере распространенности этой категории ПВИ [5]. В то же время даже с учетом десятикратного роста регистрируемой за последние десять лет заболеваемости ПВИ [7], эти цифры не отражают масштабов ее истинной распространенности. Во многом это связано со сложностью диагностики субклинических и латентных форм инфекции.

При половом заражении ВПЧ-инфекция чаще всего приводит к развитию аногенитальных бородавок, классической формой которых являются остроконечные кондиломы – доброкачественные мягкие папилломатозные разрастания, расположенные, как правило, в аногенитальной области и обычно обусловленные ВПЧ-6 и 11 и реже другими, в том числе высокоонкогенными типами ВПЧ. В целом же не менее 35 типов ВПЧ (16, 18 и др.) вызывают дисплазию и

рак половых органов (шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена), гортани и заднего прохода [3].

Пик частоты ВПЧ-инфекции гениталий приходится на 18–25 лет – возраст наивысшей половой активности. После 30 лет ее распространенность снижается, но существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, причем пик частоты последнего приходится на 45 лет.

К числу важных в эпидемиологическом и клиническом отношении особенностей ПВИ-инфекции, наряду с ее нередким субклиническим течением, являются длительность инкубационного периода (от нескольких месяцев до нескольких лет), что также существенно затрудняет ее диагностику и лечение [11].

ВПЧ относятся к роду А семейства паповавирусов (Papovaviridae). Вирионы не имеют оболочки, диаметр их равен 50–55 нм. Геном представлен двуспиральной кольцевидно скрученной ДНК, включает около 8000 основных пар и кодирует всего восемь открытых рамок считывания. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки (early), контролирующие репликацию вируса, транскрипцию и клеточную трансформацию, кодируются онкопротеинами Е6 и Е7. Поздние белки (late) L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Белок L1 формирует капсомеры. Белки Е1 и Е2 регулируют репликацию вирусной ДНК и экспрессию генов. Онкогены Е6 и Е7 всегда выявляются в опухолевых клетках зараженных ВПЧ, в то время как другие фрагменты вирусного генома могут быть утрачены в процессе его длительной персистенции.

В инфицированных эпителиальных клетках на начальных стадиях вирусный генетический материал персистирует в эписомальной форме, при этом клетка способна продуцировать вирусные частицы. На более поздних стадиях геном вируса интегрирует в клеточный геном, и способность к репродукции вируса утрачивается. Интеграция вирусной ДНК в клеточную

может индуцировать несколько важных событий. Во-первых, она часто сопровождается потерей вирусного материала, при этом обязательно обеспечивается сохранение генов Е6 и Е7; во-вторых, независимо от делеций вирусный геном в интегрированной форме не способен к полной репликации; в-третьих, индуцируется нестабильность клеточного генома. Так, показано, что в канцерогенез шейки матки вовлечены определенные участки хромосом, что указывает на множественность генетических нарушений в опухолевой клетке. При интеграции вирусного генома в клеточный не только сохраняется транскрипция вирусных генов, прежде всего Е6 и Е7, но и активируется транскрипция некоторых клеточных генов.

Обнаружение существенных различий в спектре синтезируемых этой опухолью РНК указывает на разнообразие генетических механизмов, вовлеченных в процесс канцерогенеза, обусловленного ВПЧ. В частности, белки Е6 и Е7 могут инактивировать белки-супрессоры опухолевого роста p53 и pRb105 соответственно. Кроме того, указанные онкобелки влияют на некоторые белки-циклины и циклин-зависимые киназы, являющиеся регуляторами цикла деления клетки [15, 22].

В настоящее время доказано, что ВПЧ является онкогенным вирусом, связанным не только с цервикальными и аногенитальными раками, но и с плоскоклеточным раком гортани, предстательной железы, кожи [1] и др. (особенно на фоне иммуносупрессии).

Чаще всего в ткани генитальных опухолей обнаруживаются ВПЧ-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 41, 42, причем у одного больного может быть несколько типов ВПЧ одновременно. ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия через механические, бактериальные и другие микроповреждения.

Репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя, поэтому методы лечения, направленные на удаление поверхностного слоя эпидермиса, неэффективны и сопровождаются рецидивом заболевания.

Инфицированные клетки базального слоя служат постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим репликативно неактивным вирусом.

После инфицирования ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается нормальный процесс дифференцировки. Особенно это касается клеток шиповатого слоя, в котором наблюдается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную стадию дифференцировки. Эта клональная экспансия связана с их трансформацией и последующей иммортализацией. Трансформация и иммортализация клеток эпидермиса контролируется генами ВПЧ, кодирующими ранние (early) белки Е6 и Е7. При этом наблюдается деформация внутренних слоев эпидермиса и утолщение кожи, а клетки шиповатого слоя при переходе в зернистый оказываются наиболее активными в синтезе ДНК. Эта фаза жизненного цикла ПВИ включает второй этап репликативной дессиминации вируса внутри эпидермиса, в результате чего значительно поражается зернистый слой эпидермиса при отсутствии экспрессии поздних (late) генов L1 и L2. Последняя, как показано, наступает на конечной стадии дифференцировки в ороговевающем слое, где и наблюдается активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клетки и почкование прямо на поверхности кожи. Именно эти участки кожи инфекционно опасны в отношении контактного заражения.

Иммунный ответ хозяина играет важную роль в предотвращении клинической манифестации ВПЧ-инфекции. ВПЧ вызывает как гуморальный, так и клеточный типы иммунного ответа. Клеточный иммунитет, особенно Т-клеточная иммунная система, играет основную роль как в персистенции очагов ПВИ, так и в их спонтанном регрессе, который имеет место в 90% случаев и может наступить через 6–8 месяцев после начала заболевания.

Роль иммунных нарушений в пато-

генезе ВПЧ-инфекции подтверждается данными о более высокой частоте ВПЧ-ассоциированных заболеваний у реципиентов трансплантата внутренних органов [12] и ВИЧ-инфицированных [20], обнаружении нарушения Т-клеточного иммунитета у больных с генитальными бородавками, снижении количества клеток Лангерганса в очагах цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также большим количеством CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих генитальных бородавок [21], предотвращении ВПЧ-инфицирования экспериментальных животных и развития у них опухолевого процесса после иммунизации неструктурными белками ВПЧ (Е6 и Е7) [14].

Важная роль клеточного звена иммунитета в патогенезе ВПЧ-инфекции также подтверждается данными о полной ремиссии ВПЧ-ассоциированных заболеваний после специфической стимуляции Т-клеточного иммунного ответа на гиперэкспрессию онкобелков Е6 и Е7 (гиперэкспрессия онкобелков Е6 и Е7 на клеточной поверхности возникает при интеграции ВПЧ в геном клетки) [8, 19].

В этой связи важно отметить, что онкобелки Е6 и Е7 довольно иммуногенны, хорошо распознаются Т-лимфоцитами и проявляют свой эффект через формирование комплексов со специфическими белками р53 и Rb, которые обычно выполняют в клетке противоопухолевую функцию. У вирусов с высоким онкогенным потенциалом комплексы Е6 – р53 и Е7 – Rb более стабильны, а инфицированные вирусом клетки неотвратимо становятся раковыми.

Клинически выделяют четыре типа генитальных бородавок:

- 1. Остроконечные кондиломы** – наиболее частая разновидность генитальных бородавок. Это мягкие папилломатозные фиброэпителиальные разрастания, по внешнему виду напоминающие цветную капусту, часто с мацерированной поверхностью, поражающие, как правило, слизистые оболочки (головка полового

члена, наружное отверстие уретры, внутренний листок крайней плоти, малые половые губы, вход во влагалище, шейку матки, анус и анальный канал), реже – ороговевший эпителий (пах, промежности, перианальной области). На слизистых оболочках они более плоские. При гистологическом исследовании роговой слой состоит из паракератотических клеток, зернистый слой отсутствует. Эпидермис в состоянии акантоза и резко выраженного папилломатоза с утолщением и удлинением ветвящихся эпителиальных выростов; характерна вакуолизация верхних слоев эпидермиса. Дерма резко отечная, сосуды ее расширены; отмечаются очаговые воспалительные инфильтраты. В ряде случаев остроконечные кондиломы могут трансформироваться в гигантскую кондилому Бушке – Левенштейна.

- 2. Кератотические бородавки** – папулы, имеющие роговой вид и часто напоминающие цветную капусту или себорейный кератоз, обычно располагающиеся на коже ствола полового члена, мошонки, половых губ, паховых складок.
- 3. Папулезные бородавки** – куполообразные папулы диаметром от 1 до 4 мм с гладкой поверхностью (менее роговой, чем кератотические), имеющие цвет сырого мяса и располагающиеся на коже, покрытой полностью ороговеющим эпителием.
- 4. Плоские бородавки** – пятнистые элементы или слегка приподнятые папулы, обычно невидимые невооруженным глазом, располагающиеся на фоне частично или полностью ороговевшего эпителия.

Без лечения генитальные бородавки могут спонтанно инволюционировать (в 90% случаев), длительно персистировать или увеличиваться в размере и количестве, трансформируясь в рак (10%). Рак in situ без лечения переходит в инвазивный рак в 36% случаях за 3,8–5,7 лет [18]. С меньшей

частотой спонтанной инволюции подвергаются более длительно существующие очаги поражений. Отсутствие спонтанной инволюции генитальных бородавок также может быть связано с повторным инфицированием новыми типами ВПЧ. Реинфекция же одним и тем же типом ВПЧ встречается не часто, возможно, благодаря приобретенному иммунитету.

Прогноз генитальных бородавок зависит от типа обуславливающих их ВПЧ, сопутствующих заболеваний (включая ИППП). Если ВПЧ-16 обычно приводит к развитию плоскоклеточного рака, то ВПЧ-18 – к развитию аденокарциномы шейки матки – формы рака с очень плохим прогнозом. Плохим прогностическим фактором является и молодой возраст пациентки [10].

Для выявления ВПЧ-инфекции чаще всего применяются молекулярно-генетические методы: неамплификационные (дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация in situ на фильтре и ткани) и амплификационные (ПЦР и Hybrid Capture (HC)-анализ). При сравнении эффективности методов цервикальной цитологии и ПЦР в обнаружении ВПЧ-инфекции установлено, что ПЦР-метод является более чувствительным, чем цитологический.

В то же время ценность ВПЧ-типирования в клинической практике все еще не совсем ясна. Во всяком случае положительные результаты не являются определяющими в предсказании исхода этой инфекции. Это связано как с возможностью технических ошибок при выявлении ВПЧ высокого риска, так и с необходимостью тщательного наблюдения за лицами с обнаруженными у них ВПЧ среднего и высокого риска, поскольку клинические и гистологические признаки ВПЧ-инфекции развиваются через 1–8 месяцев после первоначальной экспозиции вируса, и даже нелеченные элементы могут регрессировать спонтанно, длительно существовать как доброкачественные или прогрессировать в предраковые поражения и рак.

Для использования в скрининге и мониторинге терапии тестирования на ДНК ВПЧ

и для уверенности в надежности результатов используемый тест должен отвечать ряду требований. Это выявление широкого спектра генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска (не менее 10 высоко распространенных) и невыявление низкоонкогенных типов ВПЧ, снижающих специфичность исследования. Кроме того, важной задачей ВПЧ-теста является возможность определения вирусной нагрузки. При этом выявление вируса в количестве, не превышающем порогового, имеет малое клиническое значение, так как говорит о высокой вероятности спонтанного излечения. При этом как положительные должны учитываться только случаи вирусной нагрузки, превышающей порог. В то же время при послеоперационном мониторинге введение порога неоправданно, поскольку выявление вируса даже с низкой нагрузкой может быть маркером рецидива [9].

Несмотря на то что генитальные бородавки редко персистируют, а тем более увеличиваются в размере и количестве и обычно регрессируют спонтанно, выраженный онкогенный потенциал целого ряда типов ВПЧ, особенно в условиях иммуносупрессии, ставит проблему лечения генитальных бородавок в разряд весьма актуальных проблем современной медицины.

Исходя из биологических особенностей ПВИ, помимо удаления генитальных бородавок большое внимание должно быть уделено лечению субклинической и латентно протекающих ВПЧ-инфекций. Кроме того, решающее значение для предотвращения рецидива и приостановления процесса канцерогенеза имеет элиминация ВПЧ.

В настоящее время эффективность различных методов лечения генитальных бородавок, даже с учетом проведения повторных курсов, составляет 60–80% [13]. Рецидивы в 25–50% случаев наступают в течение первых трех месяцев после лечения и чаще всего обусловлены реактивацией вируса.

Поскольку в большинстве случаев больные с генитальными бородавками стра-

дают и другими ИППП, их половые партнеры должны быть также соответствующим образом обследованы, в том числе на ВПЧ и ВИЧ-инфекции. Лечение генитальных бородавок, как и других ИППП, следует проводить обоим половым партнерам, причем в период его проведения им следует воздерживаться от половой жизни. После окончания лечения необходима барьерная контрацепция в срок до шести месяцев.

При разработке стратегии лечения важно учитывать возраст больного, локализацию, количество элементов, площадь очагов поражения, частоту рецидивов, наличие сопутствующей соматической патологии (в том числе урогенитальных инфекций), переносимость метода лечения, а также клинический опыт врача.

Наиболее часто применяются следующие методы лечения остроконечных кондилом:

1. Физические методы:

- криодеструкция;
- электрокоагуляция;
- лазерная вапоризация.

2. Химическая цитодеструкция:

- подофиллотоксин;
- подофиллин;
- трихлоруксусная кислота.

3. Антивирусная и иммуномодулирующая химиотерапия:

- цидофовир;
- имиквимод;
- интерфероны $-\alpha 2$ и $-\gamma$;
- блеомицин;
- 5-фторурацил;
- ретиноиды.

4. Фотодинамическая терапия:

- с внутривенным применением фотосенсибилизатора;
- с местным применением фотосенсибилизатора.

В большинстве случаев бывает достаточно криодеструкции, электрокоагуляции, лечения лучами лазера или фотодинамической терапии (ФДТ).

При распространенном рецидивном процессе более эффективна комбинация местного и общего лечения. При этом обычно вначале проводится деструктивное

лечение. Затем в связи с тем, что латентная стадия жизненного цикла ВПЧ протекает в клетках базального слоя эпидермиса и физическими методами очаг поражения трудно удалить полностью (ДНК ВПЧ могут быть на расстоянии до 1 см от видимых границ опухоли), сразу после регенерации эпидермиса во избежание рецидива осуществляется противовирусная терапия препаратами интерферона или кремом Имиквимод. В случае рецидива применяют антивирусные и иммуностимулирующие препараты.

Все интерфероны (ИФН) эффективны в отношении ВПЧ. При остроконечных кондиломах их применяют (инъекции внутрь очага или системно) в качестве терапии резерва, особенно при отсутствии эффекта от общепринятой терапии. ИФН — это цитокины первой фазы иммунного ответа, обладающие антивирусными, антипролиферативными и иммуностимулирующими свойствами благодаря способности усиливать цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и стимулировать их способность уничтожать клетки с измененной антигенной структурой.

Как известно, большинство вирусов индуцирует синтез интерферонов (ИФН- α и ИФН- β), обладающих выраженной противовирусной и иммуномодулиру-

Рисунок 1. Больной К., 27 лет. Остроконечные кондиломы в перианальной области



ющей активностью. В клинической практике при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко используется интерферон $-\alpha 2$.

Внутриочаговые инъекции под основание генитальных бородавок проводят препаратами ИФН- $\alpha 2$ в дозе 5 млн МЕ три раза в неделю в течение трех недель. ИФН применяют также с целью предварительной терапии крупных очагов поражения для уменьшения их площади перед деструктивным методом, а также с целью профилактики рецидивов [17].

Необходимо отметить техническую трудность проведения местного обкалывания генитальных бородавок, выраженный гриппоподобный синдром при парентеральном введении интерферона, а также выраженную болезненность при проведении таких манипуляций.

Подобных недостатков лишен препарат рекомбинантного интерферона $-\alpha 2$ Виферон. В его состав входят мембраностабилизирующие препараты — антиоксиданты — витамины Е и С в терапевтически эффективных дозах. Это усиливает противовирусную и иммуномодулирующую активность препарата в 10–14 раз по сравнению с препаратом интерферона $-\alpha 2b$ Реафероном [2]. Применение его позволяет снизить

Рисунок 2. Тот же больной через пять дней после окончания курса лечения



суточную дозу интерферона при однократном введении и пролонгировать его действие. Лекарственная форма препарата – ректальные суппозитории – также обеспечивает уменьшение побочных реакций, характерных для парентерального введения препаратов интерферона (таких как повышение температуры, гриппоподобный синдром), и, кроме того, придает препарату новые фармакокинетические свойства: при сравнении титров интерферона в сыворотке крови здоровых добровольцев при внутривенном, внутримышечном и ректальном с антиоксидантами введении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ отмечено, что при введении 1 млн МЕ интерферона ректально титр интерферона в сыворотке крови превышал таковой при внутривенном или внутримышечном введении 2 млн МЕ интерферона [4]. Существенно, что даже при длительном применении «Виферона» (в течение двух лет) не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность интерферона $\alpha 2b$ [6].

При лечении эндоуретральных кондилом используют ежедневные инстилляции ИФН $\alpha 2$ в дозе 25 млн МЕ в течение шести недель и цитологическим контролем через две и шесть недель после окончания курса лечения, а затем – каждые три месяца в течение года. Рецидив служит показанием к проведению повторного курса лечения [17].

По нашему мнению, для лечения эндоуретральных кондилом наиболее оправдано использование геля «Виферон». Основным компонентом препарата – человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2 обладает выраженным противовирусным действием. Природный антиоксидант – витамин Е и его синергисты – бензойная и лимонная кислоты, метионин – способствуют стабилизации клеточных мембран, обладают ранозаживляющим действием. Гелевая основа обеспечивает пролонгацию воздействия препарата, а вспомогательные вещества – стабильность специфической активности и надлежащую микробиологическую чистоту препарата.

Под нашим наблюдением находилось

18 пациентов (12 мужчин и 6 женщин) с диагнозом «остроконечные кондиломы аногенитальной области». Возраст пациентов варьировал от 19 до 38 лет, и в среднем составлял 24,7 года. Для идентификации типа ВПЧ в каждом случае проводилась ПЦР. Необходимо отметить, что наиболее часто выявлялись ВПЧ 6, 11, 31 и 33 типов, при этом в группе женщин из шести пациенток у пяти был выявлен ВПЧ 6 типа. Все пациенты ранее неоднократно проходили лечение по поводу остроконечных кондилом с применением различных методов деструкции: электрокоагуляции, криодеструкции, лазерной вапоризации и др. В среднем количество рецидивов составляло 2,8, при этом средний межрецидивный период составлял 2,1 месяца, и ни в одном случае его продолжительность не превышала четырех месяцев.

Всем пациентам проводился 14-дневный курс терапии ректальными суппозиториями «Виферон» по 3 млн МЕ в сутки, местно применялся гель виферон. На пятнадцатый день проводилась деструкция новообразований методом электрокоагуляции, после чего рекомендовалось продолжить применение ректальных суппозиториями «Виферон» по 1 млн МЕ в сутки в течение еще пятнадцати дней. Ближайшие результаты лечения в каждом случае были хорошими (рис. 1, 2). В период наблюдения не менее восьми месяцев рецидивов заболевания не было отмечено ни в одном случае. Особо необходимо отметить хорошую переносимость применявшихся препаратов – побочных эффектов или осложнений не было отмечено ни в одном случае. ■

Литература

1. Давыдов М., Демидов Л., Поляков В. Современное состояние и проблемы онкологии // *Врач*. – 2007. – №13. – С. 3–7.

2. Деленян Н. В., Ариненко Е. Н., Мешкова Е. Н. и др. Виферон // *Руководство для врачей под ред. В. В. Малиновской*. – М., 1997.
3. Дмитриев Г. А., Биткина О. А. Папилломавирусная инфекция. – М.: Медицинская книга, 2006.
4. Джуминго П. А. Интерферообразование и продукция специфических антител в процессе комбинированной терапии рефероном и антиоксидантами у больных простым рецидивирующим герпесом // *Дисс... канд. мед. Наук*. – М., 1990.
5. Евстигнеева Н. П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза // *Автореф. дис... докт. мед. наук*. – М., 2007.
6. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996.
7. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки, Димитрейд График Групп. – М., 2004.
8. Киселев В. И., Киселев О. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – С-Пб. – М., 2003.
9. Куевда Д. А. Современная концепция диагностики папилломавирусной инфекции // *Тез. докл. Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология в период реформирования здравоохранения и реализации национальных проектов»*. – Екатеринбург, 22–23 мая, 2007. – С.112–113.
10. Мазуренко Н. Н. Роль вирусов папилломы в канцерогенезе шейки матки // *Современная онкология*. – 2003. – №1. – С. 7–10.
11. Allen AL, Siegfried EC. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr*. – 2000. – 12. – С. 365–9.
12. Benton C., Shahidullah H., Hunter J. A. A. Human papillomavirus in the immunosuppressed // *Papillomavirus Rep*. – 1992. – Vol. – P. 23–26.
13. Berman B., Ramires C. C. Anogenital warts/ Treatment of Skin Disease/ Comprehensive therapeutic strategies /Ed. M. G. Lebwohl et al. – 2nd ed. – 2006. – Mosbi. – P. 47–49.
14. Brandsma J. L. Animal models for HPV vaccine development // *Papillomavirus Rep*. – 1994. – Vol. 5. – P. 105–111.
15. Greenfield I., Cutill S., Antivirals/ Human papillomavirus. Clinical and scientific advances/ Ed. J. C. Sterling & S. K. Tyring-london: Arnold. – 2001. – P. 1120–1130.
16. Kirnbauer R., Lenz P., Okun M. M. Human papillomavirus/In/ Dermatology-/Ed/ J. L. Bologna et al. Edinburg-Mosby. – 2002. – P. 1217–1234.
17. Koutsky L. A., Kiviar N. B. Genital human papillomavirus. In: *Sexual Transmitted Diseases/ Ed. K. K. Holmes et al.* – 3rd ed. Mc.Growhill. – 1999. – New York. – P. 347–360.
18. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence // *J. Clin. Virol*. – 2000. – Vol. 19. – P. 1–90.
19. Munger K., Howley P. M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions // *Virus Res*. – 2002. – Vol. 89. – P. 213.
20. Palefski J. M. Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection // *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* – 1999. – Vol. 21 (Suppl.). – P. 42–48.
21. Tagami H. Regression phenomenon of numerous Hat wars – An experiment on the nature of tumor immunity in man // *Int. J. Dermatol.* – 1983. – Vol. 22. – P. 570–571.
22. Wiley D. J., Douglas J., Beutner K. et al. External genital warts: diagnosis, treatment? And prevention // *Clin. Inf. Dis*. – 2002. – Vol. 35. – P. 210–224.
23. Zur Hauzen H. Papillomavirus infection – a major cause of human cancer // *Byochem. Biophys. Acta*. – 1996. – 0-Vol., 1288. – F. 55–78.

СЛУЧАЙ СИНДРОМА СВИТА НА ФОНЕ БУЛЛЕЗНОГО ПЕМФИГОИДА И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЛАБИАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

А. В. МОЛОЧКОВ, д. м. н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского;
Г. Э. БАГРАМОВА, д. м. н., профессор кафедры дерматовенеро-
логии ФПКМР РУДН;
М. А. ГУРЕЕВА, ассистент кафедры дерматовенерологии
ФПКМР РУДН.

Резюме

В статье представлен случай развития синдрома Свита на фоне буллезного пемфигоида и лабиального герпеса. Приводятся данные литературы, посвященные этиопатогенезу, клинической картине и особенностям диагностики этого дерматоза.

Ключевые слова: синдром Свита, буллезный пемфигоид Левера, лабиальный герпес.

Синдром Свита (СС) (син.: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) – редкое кожное заболевание с рецидивирующим течением [10, 12, 24]. Описано в 1964 году R. D. Sweet, предложившим к тому времени выделять группу «нейтрофильных дерматозов» [22].

Этиология неизвестна. Предполагается,

что в основе патогенеза лежит аллергическая реакция на инфекционные (вирусы, иерсинии, хламидии и т. д.) и опухолевые антигены. В связи с этим обсуждаются три концепции развития: иммунокомплексного васкулита, нарушения активации Т-клеток, повышения хемотаксиса нейтрофилов [9]. Важная роль в развитии СС принадлежит нарушениям регуляции цитокинов (гранулоцит-макрофаг колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и др.) [5].

Заболевание почти в четыре раза чаще поражает женщин, преимущественно среднего возраста, и нередко развивается на фоне острых респираторных заболеваний, ангины, гриппа, энтеритов, вакцинаций, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, красной волчанки, узловой эритемы [24], саркоидоза, болезни Бехчета, IgA пемфгуса, пузырчатки [4], пустулезного

псориаза, моноклональной гаммапатии, ВИЧ-инфекции, а также беременности [17]. Предполагается, что некоторые из перечисленных заболеваний играют этиологическую роль в его патогенезе [12].

Что касается связи развития СС с лекарственными препаратами, то чаще всего к ним относят GM-CSM, ароматические ретиноиды, тетрациклины [15, 23]. В 10–20% случаев заболевание развивается на фоне злокачественных новообразований (аденокарциномы молочной железы, злокачественных новообразований мочеполовых органов, желудочно-кишечного тракта, рака печени) или заболеваний крови (злокачественные лимфомы кожи, миеломная болезнь, острый миелолейкоз) [7, 12, 19].

С учетом вышеизложенного, выделяют пять разновидностей СС [12, 18]:

- идиопатический (классический);
- паранеопластический;
- ассоциированный с аутоиммунной патологией;
- лекарственно-индуцированный;
- связанный с беременностью.

В типичных случаях СС развивается остро (возможен продоромальный период) с появления на лице, коже кистей, стоп, разгибательных поверхностей конечностей, изредка на туловище, отечных болезненных папул розового или фиолетового цвета, одиночных или множественных. Увеличиваясь и сливаясь между собой, они превращаются в узлы или бляшки с полициклическими краями. Диаметр элементов варьирует от 0,5 до 12 см. На поверхности очага иногда отмечаются псевдовезикулезные или псевдопустулезные элементы, участки некроза, мокнущие эрозии, корки. Регресс элемента приводит к образованию кольцевидных или дугообразных элементов, развитию шелушения, стойкой пигментации [14]. Иногда очаги СС напоминают элементы стойкой возвышающейся эритемы, узловой эритемы, а на ранних сроках болезни – многоформной экссудативной эритемы [12]. При СС возможен симптом кожной патергии (развитие элемента на фоне биопсии, укусов насекомых, кошачьих царапин и т. д.) [12].

В некоторых случаях возможно развитие генерализации патологического процесса с поражением глаз (конъюнктивит, иридоциклит), костей, слизистой оболочки рта (высыпания в виде афт), висцеральных органов (легких, печени, почек) [22].

Паранеопластический СС чаще приобретает буллезный, геморрагический, некротический характер, распространяется на всю поверхность кожи и слизистые оболочки.

СС протекает на фоне повышения температуры тела, артралгий или артрита, головных болей, лейкоцитоза (до 20×10^9 /л), нейтрофилия (70–90%), повышения СОЭ, сывороточных IgA и IgG, ЦИК. Нередко при этом заболевании регистрируются положительные ревматические пробы, протеинурия, повышение уровня антистрептолизина-О, α -2 глобулина, С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, антинейтрофильных цитоплазматических антител [6].

Гистологически СС характеризуется массивной полиморфно-клеточной инфильтрацией дермы, выраженным отеком эпидермиса и сосочкового слоя дермы, распадом нейтрофилов с образованием «ядерной пыли», иногда нейтрофильной инфильтрацией подкожной клетчатки [2, 16].

Прогноз при идиопатическом СС благоприятный. Без лечения он прогрессирует в течение нескольких дней или недель, после чего сыпь начинает медленно регрессировать, однако примерно в половине случаев после успешного лечения или спонтанного регресса развиваются рецидивы, которые могут возникать на различных сроках, но обычно локализуются на прежних местах.

Диагноз устанавливается на основании клинической картины, а также результатов гистологического и лабораторного исследования.

Дифференциальный диагноз проводится с многоформной экссудативной эритемой (от которой СС отличается асимметрией поражений, редкостью поражения слизистых оболочек рта и гениталий, нейтрофильным лейкоцитозом, а также гистологической картиной), узловой эритемой, стойкой

возвышающейся эритемой, герпесом, гангренозной пиодермией, пустулезным псориазом, субкорнеальным пустулезом Снеддона-Вилькинсона, лейкоцитокластическим васкулитом, синдромами Уэлса, Роуэлла, Макла-Уэллса.

Терапией первой линии являются системные кортикостероиды (внутри по 0,5–1,5 мг/кг в сутки), что приводит к разрешению кожных высыпаний в сроки от трех до девяти дней [8].

Препараты второй линии – иодид натрия (назначается внутрь с 40–60 мг до 300 мг три раза в день) [20], нестероидные противовоспалительные препараты, сульфоны, колхицин, тетрациклины, метрондазол.

Препараты третьей линии – циклоспорин А, интерферон α, циклофосфан, хлорамбуцил, ароматические ретиноиды [11]. При паранеопластическом СС кортикостероидная терапия безуспешна [1].

Приводим клиническое наблюдение развития СС на фоне кортикостероидной терапии буллезного пемфигоида Левра.

Больная А., 42 года

Поступила в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНКИ им. М. Ф. Владимирского 18.08.2008 года с жалобами

Рисунок 1. Больная А. Отечные папулы, напоминающие элементы многоформной экссудативной эритемы

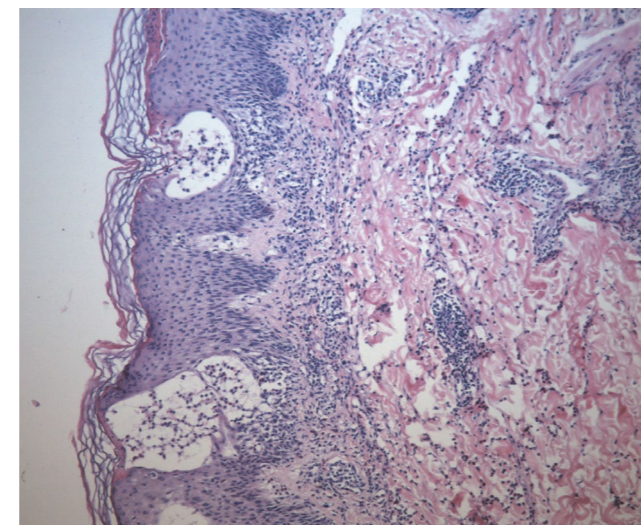


на лихорадку, недомогание, внезапное появление болезненных высыпаний. Клинически патологический процесс характеризовался эритематозными, индуративными дермальными папулами и кольцевидными элементами на дорзальной поверхности кистей, предплечий и лице (рис. 1). Температура тела была нормальной. Из анамнеза необходимо отметить наличие установленного в 2007 году диагноза буллезного пемфигоида Левра, успешно леченного кортикостероидами, связь начала заболевания с респираторно-вирусной инфекцией, а также циклическое течение дерматоза с периодами спонтанной ремиссии, длящимися до четырех недель, сменяющимися обострением продолжительностью от одной до трех недель.

При лабораторном обследовании были выявлены лейкоцитоз – $19,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилия – 65,5%, повышение СОЭ – 18 мм/ч. Гистологическое исследование № 32673 (26.08.08 г.): изменения более всего соответствуют многоформной экссудативной эритеме с формированием суб- и внутриэпидермальных пузырьков и распространенной воспалительной, преимущественно нейтрофильной, инфильтрацией дермы (рис. 2).

Гистологическое исследование № 32674 (26.08.08 г.): субэпидермальный пузырь, в

Рисунок 2. Гистологический препарат окр. Г-Э, ув. х 400. Формирование суб- и внутриэпидермальных пузырей и распространенной воспалительной инфильтрацией дермы



просвете которого определяются небольшое количество клеток воспаления; в подлежащей дерме – периваскулярные воспалительные инфильтраты с большим количеством эозинофилов и фрагментами распада нейтрофилов. Учитывая результаты биопсии другого участка кожи (№32673/08), следует провести дифференциальный диагноз с многоформной экссудативной эритемой (хотя данный пузырь более характерен для буллезного пемфигоида, изменения в другом биоптате в эту нозологию не укладываются).

Иммуногистохимический анализ: фиксация иммуноглобулина класса G (+) и C3 и C4 компонентов комплемента в базальной мембране эпидермиса. Иммуноглобулин А не выявлен.

Заключение: буллезный пемфигоид.

На основании клинической картины, анамнеза заболевания а также проведенных лабораторных исследований пациентке был установлен диагноз «синдром Свита на фоне буллезного пемфигоида Левра и рецидивирующего лабиального герпеса» и проведено лечение: преднизолон 12 таб. в сутки (60 мг), «Валтрекс» 1г в сутки, «Индинол» 300 в сутки, «Ретаболил» 1 амп в/м, «Диазолин», «Тавегил», тиосульфат натрия, «Энтеросгель», «Омез», «Панангин», оротат калия, «Флюкостат», наружно – крем «Элоком», обработка анилиновыми красителями.

В результате проведенного лечения высыпания полностью разрешились, рецидивов заболевания в период наблюдения двух месяцев не отмечено.

Помимо СС в группу нейтрофильных дерматозов входят гангренозная пиодермия, субкорнеальный пустулезный дерматоз Снеддона-Вилькинсона и стойкая возвышающаяся эритема [18], характеризующиеся узлами, абсцессами, изъязвлениями и также как СС, возникающими на фоне других системных заболеваний. При этом СС является наиболее частым из них. С учетом многообразия его клинических проявлений в 1986 году W.P.D.Su и H.H.Liu предложены большие и малые критерии его диагностики.

Большие критерии:

1. Внезапное появление болезненных эритематозных узелков, узлов или бляшек, иногда с пузырями, везикулами или пустулами на их поверхности.
2. Преимущественно нейтрофильный инфильтрат в дерме без признаков лейкоцитарного васкулита.

Малые критерии:

1. Предшествующие неспецифические инфекции дыхательных путей или пищеварительного тракта, вакцинации или ассоциации с
 - аутоиммунными заболеваниями;
 - заболеваниями крови или злокачественными опухолями;
 - беременностью.
2. Лихорадка (более 38 °С).
3. Лабораторные показатели: СОЭ более 20 мм/час, СрП+, более 70% сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови, лейкоцитоз более 8000 (положительно оценивается наличие трех из четырех показателей).
4. Выраженный эффект от кортикостероидов или иодида калия.

Авторы указывают, что для установления диагноза СС требуется наличие двух больших и двух малых критериев [21].

В представленном случае СС развился у женщины среднего возраста на фоне буллезного пемфигоида Левра и рецидивирующего лабиального герпеса.Abortивные кожные проявления, их безболезненность, отсутствие общих нарушений и температурной реакции могут объясняться развитием СС на фоне общей кортикостероидной терапии буллезного дерматоза. Подобная ассоциация синдрома Свита не встречалась нами в доступной литературе.

Следует особо отметить, что больная была осмотрена нами в первый день развития СС и некоторые элементы этого дерматоза (кисты) имели клиническое сходство с многоформной экссудативной эритемой. Возможно, быстрый регресс СС после назначения валацикловира и «Индинола»

(которые с успехом применялись нами при лечении рецидивирующей герпетической инфекции [3]), свидетельствует о роли в его развитии не аутоиммунного буллезного дерматоза, а герпетической инфекции. ■

Литература

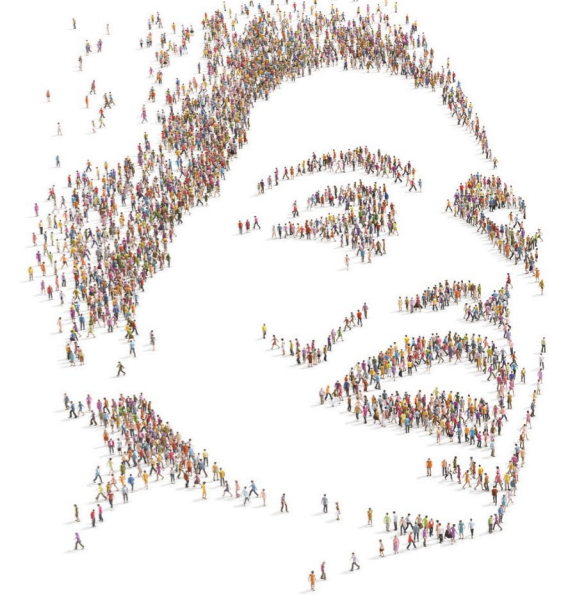
1. Елькин В. Д., Микрюковский Л. С., Седова Т. Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов. — Пермь, 2004. — С. 679–681.
2. Знаменская Л. Ф., Осокина Д. Е., Вавилов А. М. // Вестник дерматол. — 2008. — №3. — С. 94–96.
3. Молочков В. А., Прокофьев А. А. // Герпес/Приложение к Российскому журналу кожных и венерических болезней. — 2008. — №1. — С. 47–50.
4. Abajieva T. // JEADV. — 2003. — Vol.17, Suppl.3. — P. 18–47.
5. Bourke J. F., Jones J. L., Fletcher A., Graham-Brown R.A.C. // Br. J. Dermatol. — 1996. — Vol.134. — P. 705–709.
6. Caughman W., Stern R., Haynes H. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1983. — Vol.9. — P. 751–758.
7. Cohen P. R., Holder W. R., Tucker S. B. et al. // Cancer. — 1993. — Vol.72. — P. 2723–2731.
8. Cohen P. R., Kurzrock R. // Am. J. Clin. Pathol. — 2002. — Vol.3. — P. 117–131.
9. Cohen P. R., Kurzrock R. // Int. J. Dermatol. — 2003. — Vol.42. — P. 761–778.
10. Delaporte E., Cavoau D. J., Piette F. A. et al. // Arch. Dermatol. — 1989. — Vol.125. — P. 1101–1104.
11. Dick S. E., Gelfand J. M., James W. D. Sweet syndrome / Treatment of Skin Diseases. — 2nd ed. / Ed. M. G. Lebwohl et al. Mosby. — 2006. — P. 639–643.
12. Honigsmann H., Cohen P. R., Wolf K. Fitzpatrick's Dermatology in General

Medicine -5th ed. / Ed. I.M.Freedberg et al. Vol.1. McGraw-Hill. — New York, 1999. — P. 1117–1123.

13. Hunter J.A.A. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1991. — Vol.24. — P. 967–969.
14. Jemmett D., Hunter J.A.A. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1990. — Vol.23. — P. 503–507.
15. Khan Durani B., Jappe U. // Br. J. Dermatol. — 2002. — Vol.147. — P. 558–562.
16. Lever's histopathology of the skin-8nd ed. / Ed. D.Elder et al. -Lippincott-Raven, Philadelphia. — 1997. — P. 205–206.
17. Muratori S., Carrera C., Gorani A., Alessi E. // Br. J. Dermatol. — 1999. — Vol.141. — P. 335–33.
18. Ryan T. J. Cutaneous vasculitis // Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology-6th ed. R.H.Champion et al. Blackwell Sci. — 1998. — P. 2155–2226.
19. Shonojama Y., Toma Y., Tewrui T. // Br. J. Dermatol. — 2006. — Vol.155. — P. 1103–1104 (Letter).
20. Sterling J. B., Heymann W. R. // J. Am. Acad. Dermatol. — 2000. — Vol.43. — P. 691–697.
21. Su W.P.D., Liu H.H. // Cutis. — 1986. — Vol.37. — P. 167–174.
22. Sweet R. D. // Br. J. Dermatol. — 1964. — Vol.74. — P. 349.
23. Thibault M., Billick R. C., Slorowitz H. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1992. — Vol.27. — P. 801–804.
24. Waltz J. M., Long D., Marks J. G., Billingsley E. M. // Arch. Dermatol. — 1999. — Vol.135. — P. 62–66.

ВИКЕЙРА ПАК – НЕПОДДЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 99,7% УВО у больных с генотипом 1b^{1,2,3}
- Высокая эффективность, подтвержденная в реальной практике^{4,5,6}
- Более 1500 пациентов, получивших лечение в РФ⁷
- Простой режим терапии⁸
- Все компоненты в одной упаковке⁹



Краткая инструкция по применению Викейра Пак, декабрь 2016

МНН: Дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир. **Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство, код АТХ J05A. **Лекарственная форма:** набор таблеток, содержащий: Дасабувир — оральные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с гравировкой «AV2» на одной стороне, 250 мг; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «AV1» на одной стороне, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг. **Показания к применению:** хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином или без него. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викейра Пак в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы и этнической принадлежности. **Противопоказания:** гиперчувствительность к омбитасвиру, паритапревиру, ритонавиру, дасабувиру или любым вспомогательным веществам препарата; средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (классы В и С по шкале Чайлд-Пью); противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викейра Пак и рибавирина); одновременное применение с субстратами, индукторами, ингибиторами и препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, ингибиторами изофермента CYP2C8, препаратами, содержащими этинилэстрадиол, ингибиторами протеазы ВИЧ дараунавир/ритонавир и атазанавир/ритонавир в фиксированной комбинации, детский возраст до 18 лет, дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Вся информация по противопоказаниям приведена в полной инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** совместное применение препарата Викейра Пак и флутиказона или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, антиаритмическими препаратами, бепридиллом, дизопирамидом, флекаинидом, лидокаином (системное введение), мексилетином, пропафеноном, эритромицином, пропранололом, флувастатином, репалгинидом, сульфасалазином, тразодолом, фексофенадином, деферазироксом, терифлуноидом. **Беременность и лактация:** одновременный прием препарата Викейра Пак с рибавирином противопоказан беременным, а также мужчинам, чьи партнерши беременны. Не следует применять схему лечения с использованием рибавирина до тех пор, пока непосредственно перед началом терапии не будет получен отрицательный результат теста на беременность. **Способ применения и дозы:** Викейра Пак следует принимать внутрь во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи. Перед началом терапии препаратом Викейра Пак необходимо исключить декомпенсацию функции печени на основании лабораторных и клинических признаков. Рекомендуемая доза препарата Викейра Пак включает две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром) и одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером).

Генотип 1a, без цирроза	Викейра Пак + рибавирин	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Викейра Пак + рибавирин	24 недели*
Генотип 1b, без цирроза	Викейра Пак	12 недель
Генотип 1b, с компенсированным циррозом, класс А по классификации Чайлд-Пью	Викейра Пак	12 недель

Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа. * Схема применения препарата Викейра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии. У пациентов после трансплантации печени курс терапии Викейра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от генотипа ВГС 1 подтипа при нормальной функции печени и стадии фиброза по шкале Metavir – 2 и менее. При применении препарата Викейра Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. Дозы рибавирина, подбирались индивидуально и составляли от 600 мг до 800 мг в день. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 следует выполнять стандартные рекомендации по режиму терапии. Рекомендации по сопутствующей противовирусной терапии ВИЧ-1 представлены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами». **Пропуск приема препарата:** в случае пропуска приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир, назначенная доза может быть принята в течение 12 часов после запланированного времени. В случае пропуска приема таблетки, содержащей дасабувир, назначенная доза может быть принята в течение 6 часов после запланированного времени. В случае, если прошло более 12 часов с запланированного времени приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир или более 6 часов после запланированного времени приема таблетки, содержащей дасабувир, пропущенные дозы не принимаются, и пациент должен принять следующую дозу согласно обычному графику приема препарата. **Побочные действия:** оценка безопасности основана на объединенных данных фазы 2 и 3 клинических испытаний более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викейра Пак с рибавирином или без него. У пациентов, получавших препарат Викейра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее часто наблюдавшимися побочными реакциями (более чем у 20 % пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1,2 % (25/2044), 1,3 % (27/2044) пациентов прекратили (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов. 7,7 % (158/2044) пациентов потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций. Профиль безопасности препарата Викейра Пак и рибавирина у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза. У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викейра Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0,3 % (2/588), 0,5 % (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций. Во время пострегистрационного использования препарата Викейра Пак были выявлены реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек), декомпенсация функции печени, печеночная недостаточность. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. **Лекарственные взаимодействия:** информация о лекарственных взаимодействиях можно найти в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Викейра Пак, указан в разделе «Противопоказания». **Особые указания:** в ходе клинических исследований препарат Викейра Пак с рибавирином или без рибавирина примерно в 1 % случаев наблюдалось временное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4 недель терапии и, если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы, то необходимо повторно провести исследование и далее контролировать активность АЛТ таких пациентов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получают курс терапии препаратом Викейра Пак, следует также проводить антиретровирусную терапию, направленную на уменьшение риска развития резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1. Для пациентов с циррозом печени необходимо отслеживать появление клинических признаков декомпенсации функции печени, например, асцит, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен; лабораторные показатели функции печени, в том числе, концентрацию прямого билирубина, следует оценивать перед началом терапии и в течение первых 4 недель после начала лечения, а также при наличии клинических показаний отменить препарат Викейра Пак у пациентов с признаками декомпенсации функции дозы препарата Викейра Пак у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** пациенты должны быть проинформированы, что при применении препарата Викейра Пак в сочетании с рибавирином наблюдалось нежелательное явление усталости. **Хранить** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «Эббви», Россия, 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16, стр. 1. **Производитель:** Дасабувир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг; Эббви Айрланд НЛ Б.В., Ирландия Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг; Фурнье Лабораториз Айрланд Лимитед, Ирландия, Энгроув, Карригтвохилл, Ко. Корк, Ирландия. **Фасовщик:** Эббви Инк., США 32 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США. **Упаковщик и выпускающий контроль качества:** Эббви Инк., США 32 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США или ЗАО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоновое, тел./факс (4942) 650-806. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002965 от 21.04.2015. Полную информацию о препарате можно найти в зарегистрированной инструкции по применению препарата Викейра Пак или обратившись по адресу: 125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7, в/ц «Белье Сады», здание «А», тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com.

1. Andreone P, et al. A8T-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterol 2014; 147:359–365
2. Ferenci P, et al. A8T-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370:1983–1992.
3. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. A8T-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370:1973–1982.
4. Londoño MC, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb. 2016. Madrid, España. P#114.
5. Perello C, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb. 2016. Madrid, España. P#95.
6. Christensen S, et al. German Hepatitis C Cohort (GECCO) CROI 2016; (poster presentation)
7. По данным аудита фармацевтического рынка IMS Health и мониторинга тендеров Курсор за 2015-1 кв. 2016. Из расчёта 3 упаковки препарата Викейра Пак на 1 пациента
8. 12 недель при Гт 1b, 12 недель + РВВ при Гт 1a без цирроза, 24 недели + РВВ при Гт 1a после трансплантации печени и Гт1a* с циррозом печени.
9. Дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир

abbvie

RUHC170012

Викейра Пак
паритапревир/ритонавир,
омбитасвир, дасабувир

УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Е. В. СЕЛЕЗНЕВА, к. м. н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ПМГМУ им. И. М. Сеченова;
Л. А. БЕЛОВА, врач ГБУЗ МО МОККВД;
А. Н. ХЛЕБНИКОВА, д. м. н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ПМГМУ им. И. М. Сеченова.

Резюме

Ультрасонография – современный метод исследования, позволяющий визуализировать строение органов и тканей. В статье приводятся исследования с помощью ультрасонографии высокочастотным датчиком (75 МГц) базальноклеточного рака кожи.

В зависимости от клинической формы ультрасонографическая картина отличается по форме, глубине залегания гипоехогенных образований, а также наличию и количественному соотношению в них точечных, гиперэхогенных структур.

Ключевые слова: ультрасонография, базальноклеточный рак, клиническая форма, гипоехогенные образования, гиперэхогенные структуры.

Актуальность

Ультрасонография – неинвазивный и безопасный метод исследования тканей, в основе которого лежит отражение ультразвуковой волны от границы раздела двух сред с различными акустическими свойствами. Высокочастотный ультразвук обеспечивает высокую разрешающую способность, составляющую от 72 до 16 мкм [1]. Это позволяет дифференцировать эпидермис, дерму и подкожную жировую клетчатку в норме и патологии, а также получить необходимую информацию при диагностике новообразований кожи. Базальноклеточный рак (БКР) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль кожного покрова. Отличается чрезвычайно редким метастазированием и способностью к обширному росту, который приводит к значительным

косметическим и функциональным нарушениям. Различают несколько клинических форм базальноклеточного рака: поверхностную, нодулярную, язвенную, склеродермоподобную и их комбинированные варианты [2]. Существующие на сегодняшний день методы терапии базальноклеточного рака должны обеспечивать полную элиминацию опухолевых клеток и наиболее приемлемый косметический результат [3]. Выбор способа лечения зависит от ряда критериев: клинической формы опухоли, ранее проводимых методов лечения, гистологической картины, локализации и размера очага, возможности определения его границ и глубины инвазии [4]. На дотерапевтическом этапе это может быть достигнуто при использовании неинвазивных способов диагностики, в частности, ультразвукового сканирования. Высокая четкость метода и глубина проникновения УЗ-волны обеспечивают визуализацию объемных образований, располагающихся в различных отделах кожи, их структуру, а также вовлечение в патологический процесс подлежащих тканей. Это позволяет снизить частоту рецидивов при выборе метода лечения и получать адекватный косметический эффект.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось выявление ультрасонографических признаков различных клинических форм базальноклеточного рака (БКР).

Материалы и методы

В исследование были включены 20 больных в возрасте от 56 до 73 лет – 6 мужчин и 14 женщин, у которых диагностировали 33 очага БКР. В качестве контроля были исследованы визуально неизмененные, контралатеральные участки кожи. Измеряли толщину эпидермиса и дермы в зоне интереса. Для ультрасонографической оценки применяли специализированную цифровую ультразвуковую систему высокого разрешения DUB (фирма «TRM GmbH», Германия), оснащенную УЗ-датчиком частотой 75 и 30 МГц, позволяющим сканировать кожу в глубину

от 4 до 8 мм соответственно. Для расчета количественных показателей применяли программное обеспечение, разработанное совместно фирмами TRM GmbH (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия). Для обработки полученных данных использовалась специализированная программа Axio Vision Rev 4.8.

Результаты

Среди очагов БКР, поверхностная форма встречалась в 23 случаях (70%), нодулярная – в 8 случаях (24%) и склеродермоподобная – в 2 случаях (6%). Язвенных разновидностей базалиом в настоящем исследовании отмечено не было. В зависимости от клинических проявлений опухоли имели различную ультрасонографическую картину. Поверхностная форма БКР на сканограмме определялась в виде эхонегативных очагов, расположенных непосредственно под эпидермисом, чаще всего продолговатой формы, с четкими контурами (рис.1). Толщина кожи в местах расположения опухолей и контрольной группы в среднем равнялась $1497,2 \pm 340,2$ и $1353,8 \pm 327,9$ мкм соответственно. Эпидермис определялся в виде полосы повышенной эхогенности, хорошо отграниченной от подлежащей дермы, с четким внутренним контуром. Среднее значение толщины эпидермиса в контроле составило $96,5 \pm 25,8$ мкм, в патологических очагах – $112,2 \pm 35,8$ мкм. Дерма, как в опытной группе, так и в группе сравнения, имела четкое отграничение от подкожно-жировой клетчатки и равномерную ширину, которая в среднем равнялась $1385,5 \pm 325$ мкм и $1257,3 \pm 302$ мкм соответственно. Глубина распространения опухолей варьировала от 281 мкм до 1023 мкм и в среднем насчитывала $531,6 \pm 160$ мкм.

В результате ультразвукового сканирования очагов БКР нодулярной формы и контралатеральных участков толщина кожи составила $3702,2 \pm 986,9$ мкм и $1835,8 \pm 353,3$ мкм соответственно. Ширина эпидермиса в первом случае равнялась $83,1 \pm 16,6$ мкм, а во втором – $110,2 \pm 26,2$ мкм. Дерма

в очагах базальноклеточного рака кожи имела широкий диапазон толщины, которая находилась в пределах от 1137 мкм до 5633 мкм, и в среднем составляла $3619,1 \pm 970,3$ мкм. Напротив, в контрольной группе она имела равномерную толщину на всем своем протяжении, которая составляла $1725,6 \pm 327,1$ мкм. Опухолевые очаги на сканограмме представляли собой гипэхогенные образования округлых или овальных очертаний, возвышающиеся над поверхностью неизменной кожи, диффузно-неоднородной структуры с четкими латеральными и нижними границами (рис.2). Среднее значение их толщины равнялось $3035,4 \pm 969,8$ мкм.

Сканограмма склеродермоподобной формы базалиомы в одном случае была представлена несколькими гипэхогенными очагами в дерме, между которыми визуализировались гиперэхогенные прослойки. В другом случае опухоль отмечалась в виде образования неправильной звездчатой формы, инфильтрирующей дерму (рис.3). Толщина кожи в местах расположения образований в среднем равнялась $1943,5 \pm 775,5$ мкм, а в контрольной группе — $1779,5 \pm 267,5$ мкм. Ширина эпидермиса в патологических

очагах составляла $80,5 \pm 21,5$ мкм, в контроле — $78,5 \pm 32,5$ мкм, а дермы — 1863 ± 754 мкм и 1701 ± 244 мкм соответственно. Глубина распространения опухолей в среднем составляла $1316,5 \pm 54,5$ мкм.

Анализ средних величин толщины эпидермиса и дермы в очагах поверхностной и склеродермоподобной форм базальноклеточного рака по сравнению с контрольной группой достоверных отличий не выявил ($p > 0,05$). Напротив, разница между шириной дермы в опухолях нодулярной формы и контрлатеральных участков кожи была статистически значимой ($p < 0,05$). При этом отличие между средними значениями толщины эпидермиса в сравниваемых группах оказалось не достоверно ($p > 0,05$). Также было отмечено статистически значимое увеличение толщины гипэхогенных зон при нодулярной и склеродермоподобной формах БКР в сравнении с поверхностной ($p < 0,05$). Достоверных различий между глубиной распространения нодулярных и склеродермоподобных вариантов базалиом не наблюдалось ($p > 0,05$).

В структуре поверхностных и нодулярных форм БКР регистрировались точечные, гиперэхогенные включения, которые встречались в двух (8%) и восьми (100%)

Рисунок 1. Сканограмма поверхностной формы БКР. Гипэхогенная зона определяется в виде образования продолговатой формы, датчик 75 МГц

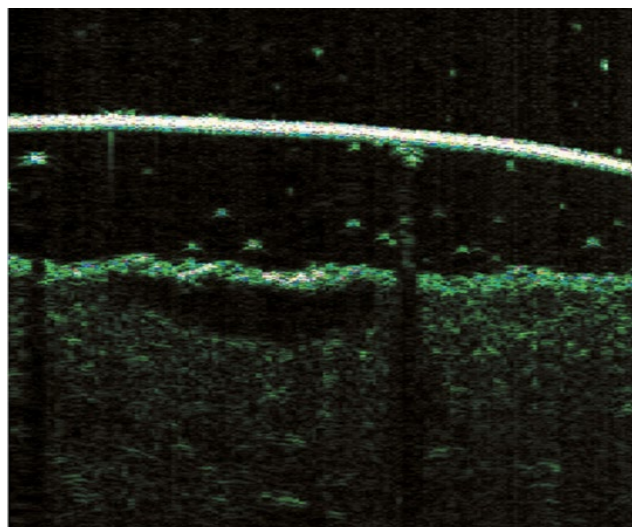
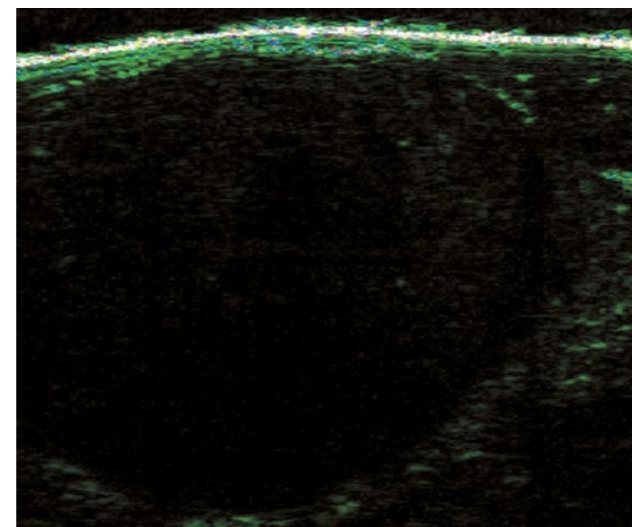


Рисунок 2. Сканограмма нодулярной формы БКР. Гипэхогенная зона определяется в виде образования округлой формы диффузно-неоднородной структуры, оттесняющего дерму к подкожно-жировой клетчатке, датчик 30 МГц

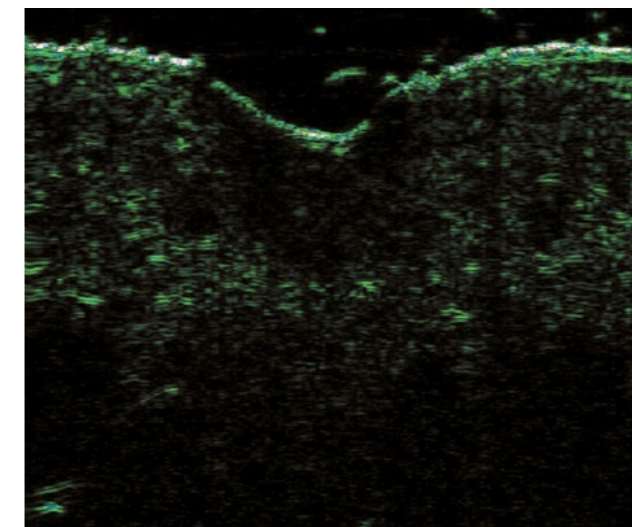


случаях соответственно. На сканограммах склеродермоподобных базалиом подобных комплексов отмечено не было. В поверхностных новообразованиях гиперэхогенные структуры располагались в верхних и средних отделах опухолей. Их количество варьировало от одного до двух и в среднем составляло 1,5. В большинстве очагов БКР нодулярной формы (50%) наблюдали диффузное распределение включений, в остальных случаях они располагались поровну (по 25%) в верхних и нижних отделах базалиом. При этом их численность находилась в пределах от 1 до 12 и в среднем равнялась 5,75. Средний размер гиперэхогенных структур в очагах нодулярной и поверхностной форм БКР составил $0,023 \pm 0,014$ мм² и $0,005 \pm 0,001$ мм², сравнительный анализ которых выявил статистически достоверное различие ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

В результате ультразвукового сканирования все исследуемые клинические варианты БКР определялись в виде эконегативных очагов с четкими контурами, расположенными непосредственно под эпидермисом. При этом опухоли поверх-

Рисунок 3. Сканограмма склеродермоподобной формы БКР. Гипэхогенная зона определяется в виде образования неправильной звездчатой формы, датчик 75 МГц



ностной формы на сканограмме визуализировались чаще всего продолговатой формы, а нодулярные очаги — округлых или овальных очертаний, возвышающиеся над поверхностью неизменной кожи и имеющие диффузно-неоднородную структуру. Сканограмма склеродермоподобной формы базалиомы в одном случае была представлена несколькими гипэхогенными очагами в дерме, между которыми визуализировались гиперэхогенные прослойки. В другом случае опухоль отмечалась в виде образования неправильной формы, инфильтрирующей дерму. Средняя толщина очагов поверхностной нодулярной и склеродермоподобной базалиом составляла $531,6 \pm 160$, $3035,4 \pm 969,8$ и $1316,5 \pm 54,5$ мкм соответственно. Это не противоречит результатам других авторов, визуализирующих на сканограммах базальноклеточный рак кожи в виде объемных гипэхогенных образований, округлых или овальных очертаний диффузно-неоднородной структуры. При этом отмечалось локальное утолщение эпидермиса и дермы в области новообразований [5, 6]. Дифференцировка слоев кожи была сохранена, четко визуализировался верхний контур и латеральные границы опухоли. Похожую УЗ-картину базалиомы описывали ранее Новиков А. Г. и соавт., проводившие исследование с помощью датчиков с частотой 5 и 12 МГц [7]. При этом базальноклеточный рак определялся в виде эконегативного образования без четких границ между опухолью и перифокальным инфильтратом. Schmid-Wendtner M. и соавт. использовали датчик с большей частотой (20 МГц), что дало основание характеризовать базалиому как чередование гипо- и гиперэхогенных участков [8].

Применение УЗ-сканера позволяет не только визуализировать форму и границы новообразования, оценить размеры и глубину прорастания, но и в некоторых случаях определить его структурные особенности. В настоящем исследовании в структуре поверхностных и нодулярных форм БКР регистрировались точечные, гиперэхогенные включения, которые встречались в двух (8%)

и восьми (100%) случаях соответственно. При этом в большинстве очагов БКР нодулярной формы (50%) наблюдали диффузное распределение включений, средний размер которых составлял $0,023 \pm 0,014$ мм². Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследователей. Так, F. Bobadilla и соавт., в структуре базалиом выявляли множественные гиперэхогенные образования различных форм и размеров, которые при гистологическом исследовании представляли собой кальцификаты, ороговевающие кисты, а также участки некроза опухолевых клеток [6]. Ряд авторов предлагают использовать наличие гиперэхогенных включений в структуре опухоли в качестве дифференциально-диагностического признака, позволяющего различать базальноклеточную карциному и меланому кожи [9].

Заключение

Таким образом, настоящее исследование показало целесообразность применения УЗИ в диагностике базальноклеточного рака кожи на дотерапевтическом этапе. УЗИ позволяет дифференцировать БКР как диффузно-неоднородные, гипоехогенные образования в дерме с четкими контурами. В зависимости от клинической картины, они отличаются по форме, глубине залегания, а также наличию и количественному соотношению в них точечных, гиперэхогенных структур. Учитывая преимущественную локализацию очагов на открытых, косметически значимых участках кожи, представляется актуальным дальнейшее изучение ультразвуковых особенностей опухоли для последующего использования высокочастотного ультразвука в неинвазивной диагностике и определения тактики лечения. ■

Литература

1. Безуглый А. П., Бикбулатова Н. Н., Шугинина Е. А., Белков П. А., Хабутдинова Н. Р. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача-косметолога. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 142–152.
2. В. А. Молочков, А. В. Молочков. Клиническая дерматоонкология. – М.: Изд-во Студия МДВ, 2011. – 340 с., илл., табл.
3. Telfer N. R, Colver G. B, Bowers P. W. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol. – 1999. – 141 (3). – P. 415–423.
4. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А. Д. Кацамба, Т. М. Лотти. Пер. с англ. 3-е изд. – М., 2014.
5. Курдина М. И., Макаренко Л. А., Маркина Н. Ю., Каллистов В. Е. Ультразвуковая диагностика новообразований кожи. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – №3. – С. 52–55.
6. Francisco Bobadilla, Ximena Wortsman, Carla Munoz, Laura Segovia, Miguel Espinoza and Gregor B. E. Jemec, Pre-surgical high resolution ultrasound of facial basal cell carcinoma: correlation with histology. Cancer Imaging. – 2008. – 8. – P. 163–172.
7. Новиков А. Г., Резайкин А. В. Использование ультразвукового исследования для определения объемных параметров базальноклеточного рака кожи // Вестн. дерматол. – 2004. – № 2. – С. 42–44.
8. Schmid-Wendtner M. Ultrasound scanning in dermatology // Arch. Dermatol. – 2005. – Vol. 141. – P. 217–224.
9. Hisashi Uhara, Koichi Hayashi, Hiroshi Koga, Toshiaki Saida, Multiple Hypersonographic Spots in Basal Cell Carcinoma, Dermatol Surg. – 2007. – 33. – P. 1215–1219.

УСЛОВИЯ ПРИЕМА НАУЧНЫХ РАБОТ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК МЕДСИ»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию следует соблюдать следующие правила:

- Статья для публикации должна быть написана на русском языке и иметь реферат на русском языке;
- Статьи предоставляются в редакцию на электронном носителе или по электронной почте на адрес abramov.is@medsigroup.ru в прикрепленном файле в текстовом редакторе Word (не ниже Windows 2000). Текст должен быть оформлен шрифтом Times New Roman 12 кегля с полупроцентным интервалом и полями: сверху 20 мм, снизу 25 мм, слева 30 мм, справа 10 мм;
- Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней без пропусков и литературных добавлений;
- Объем статьи не должен превышать:
 1. Передовая статья, обзор, лекция – 20 страниц.
 2. Оригинальная статья – 12 страниц.
 3. Рекомендации для врачей – до 10 страниц.
 4. Рецензии, информация, хроника – 3 страницы.
- Статья должна иметь следующие разделы:

Титульный лист – включает название статьи, инициалы и фамилии

авторов, учреждение, из которого вышла работа;

Реферат – не более 200 слов, отражающих цель, основные методы исследований, важнейшие результаты;

Основной текст – включает следующие разделы: введение, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, выводы, библиографический список;

Таблицы – каждая таблица должна иметь номер и название. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер;

Рисунки – должны быть четкими, легко воспроизводимыми. Оригиналы макрофотографий предоставляются в формате tif или jpeg отдельными файлами. Подписи к рисункам (фотографиям) прилагаются на отдельном листе. В тексте необходимо указать место рисунка (фотографии) и его порядковый номер;

Библиографический список – библиографические описания источников в списке литературы располагаются в порядке их упоминания в тексте статьи и нумеруются арабскими цифрами. Библиографический список оформляется в соответствии с действующим ГОСТом. Ссылки на цитируемые работы в тексте

указываются в виде их порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Примеры:

Коновалов Г. А. 20-летний опыт применения иммуносорбции и реофереза в клинической практике. // Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии: материалы научно-практической конференции 23 – 24 мая. – М., 2007. – С. 5.
Чучалин А. Г. Табакокурение и болезни органов дыхания // Вестник МЕДСИ. – 2008. – №1. – С. 19 – 23.

- Статья должна быть тщательно проверена автором;
- Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых) допускается только с первоначальным указанием полного названия;
- Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и т. п.); названия лекарственных средств – Государственной Фармакопее, единицы физических величин – международной системе единиц (СИ);
- Данные об авторах (фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города, страны) предоставляются в редакцию с указанием адреса для переписки, номера телефона и e-mail для связи.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Грузинский пер., д. 3а
Телефон (495) 748-09-65,
E-mail: abramov.is@medsigroup.ru

По вопросам размещения рекламы:
mingaleva.vp@medsigroup.ru
Учредитель АО «ГК «МЕДСИ»
Тираж 850 экз.

Е. Д. Полтавец, шеф-редактор
О. С. Данилова, ответственный секретарь
К. А. Резаева, редактор-корректор
У. М. Чесноков, дизайнер-верстальщик
Е. В. Ланская, фоторедактор, дизайнер-верстальщик

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала «Вестник МЕДСИ» ссылка на журнал обязательна. Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34959 от 13 января 2009 г.



КУРИОЗИН®
ГЕЛЬ



Куриозин® гель. Лечение акне без рубцов.

- Лечит акне и уменьшает частоту и выраженность рецидивов ¹
- Ускоряет регенерацию тканей, оказывает ранозаживляющее действие ^{2,3}
- Предотвращает появление атрофических рубцов ¹

1. В. Н. Мордовцев, В. Ю. Селина «К вопросу о местном лечении обычных угрей», РМЖ, №11/2001. 2. С. А. Масюкова, С. Н. Ахтямов «Акне: проблема и решение», Consilium Medicum №5/2002. 3. О. В. Жукова и соавт., «Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи», Клиническая дерматология и венерология, №3/2009.



ГЕДЕОН РИХТЕР



«Гедеон Рихтер» - Представительство в Москве:
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
тел.: +7 (495) 363-3950, +7 (495) 987-1555

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ