

Кожа ладоней и подошв не изменена. Ногтевые пластины не поражены, зубы без видимой патологии.

Заболевание имеет хронический, персистирующий характер (существенное улучшение в летний период с обострениями в осенне-зимний).

В течение всей жизни получает симптоматическое лечение (кератолитические препараты, витамин А).

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А., Струдницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина; 1989: 479—85.
2. Иванов О.Л., ред. Кожные и венерические болезни: Справочник. М.: Медицина; 1997: 108—12.

3. Клиника, диагностика и лечение больных генерализованными кератозами (ихтиозы, ихтиозиформные эритродермии): Методические рекомендации. Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Минздрава РФ; Казанский ГИДУВ Минздрава РФ. Казань; 2002.

4. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. М.: Тридафарм; 2001: 267—9.

5. Кей Шу-Мей К., Лио П. А., Стратигос А. Дж., Джонсон Р. А. Детская дерматология: Цветной атлас и справочник. М.: БИНОМ; Лаборатория знаний; 2011: 81—2.

6. Пальцев М.А., Потехаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. М.: Медицина; 2006: 45—9.

Поступила 22.06.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.5-006.52-039.35-085.373:578.245

Внутриочаговая интерферонотерапия рецидивирующих бородавок

Г.Э. Баграмова¹, Т.Г. Седова², А.Н. Хлебникова²

¹Российский университет Дружбы народов; ²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Бородавки представляют собой доброкачественные образования кожи, вызываемые различными видами вируса папилломы человека. Рассмотрены данные литературы об эффективности различных методов терапии. Приведен опыт внутриочаговой интерферонотерапии рецидивных бородавок. Данный метод предлагается в качестве терапии выбора при рецидивирующих ладонно-подошвенных бородавках, множественных вульгарных бородавках, особенно при околоногтевой локализации.

Ключевые слова: бородавки, рецидив, внутриочаговая интерферонотерапия

INTRAFOCAL INTERFERON THERAPY FOR RELAPSING WARTS

G.E. Bagramova, T.G. Sedova, A.N. Khlebnikova

Warts are benign formations of the skin, caused by human papillomaviruses. The efficiency of various treatments are discussed. Experience gained with intrafocal interferon therapy of relapsing warts is presented. This treatment is recommended as a method of choice for relapsing warts of the palms and soles, multiple vulgar warts, particularly located by the nails.

Key words: warts, relapse, intrafocal interferon therapy

Бородавки представляют собой доброкачественные образования кожи, вызываемые различными видами вируса папилломы человека (ВПЧ). Частота их у взрослых достаточно высока — 7—12%, у детей школьного возраста — 10—20% [1—4]. Высокую заболеваемость отмечают также у иммуносупрессивных пациентов [5]. ВПЧ передается при прямом или непрямом контактах с больным, характерен процесс аутоинокуляции, обеспечивающий групповое распространение бородавок. Инкубационный период варьирует от 1 до 6 мес, однако может быть свыше 3 лет [2].

Выделяют несколько видов кожных бородавок: вульгарные, ладонно-подошвенные, плоские, ните-

видные и др. Вульгарные бородавки вызывают чаще ВПЧ 2-го и 4-го, реже 1-го, 3-го, 27-го, 29-го и 57-го типов [6, 7]. Клинически они представлены множественными безболезненными серыми папулами диаметром 0,2—0,5 см, покрытыми папилломатозными разрастаниями и локализующимися преимущественно на тыле кистей и стоп. Глубокие ладонно-подошвенные бородавки локализуются только на ладонях и подошвах в виде болезненных плотных округлых гиперкератотических образований и вызываются ВПЧ 1-го, реже — 3-го, 27-го, 29-го и 57-го типов [6, 7]. В ряде случаев они могут располагаться на одном уровне с неизменной и иметь зернистую поверхность. Отдельно выделяют мозаичную разно-

Сведения об авторах:

Баграмова Гаяне Эрнестовна — канд. мед. наук; Седова Татьяна Геннадьевна — канд. мед. наук, доцент; Хлебникова Альбина Николаевна — д-р мед. наук, доцент (alb9696@yandex.ru).

видность, в виде диффузных очагов гиперкератоза чаще в области переднего отдела стопы, покрывающуюся глубокими трещинами, спровоцированную ВПЧ 2-го и 4-го типа [8]. Плоские бородавки, локализующиеся преимущественно на тыле кистей, предплечий, лице и слизистых оболочках, вызываются ВПЧ 3-го, 10-го, 28-го типа. Клинически представлены мелкими множественными папулами цвета нормальной кожи. Тонкие роговые выросты, локализующиеся, как правило, вокруг рта, носа и глаз, называют нитевидными бородавками. На руках у людей, работающих с мясом, встречаются так называемые бородавки мясников, ассоциированные с ВПЧ 7-го типа. Они подобны вульгарным бородавкам, но отличаются гипертрофическим ростом и напоминают цветную капусту. У лиц индейского происхождения встречаются образования, вызываемые ВПЧ 13-го и 32-го типа, которые получили название фокальной эпителиальной гиперплазии [9]. В ротовой полости, обычно на слизистой оболочке нижней губы, реже щек, десен и языка, выявляют множественные плоские светлые или куполообразные бело-розовые папулы размером 0,1—0,5 см, которые могут сливаться в бляшки. Очень редко наблюдаются кистозные бородавки, вызываемые ВПЧ 60-го типа на давящей поверхности подошвы в виде мягкого узелка с гиперкератозом и трещинами на поверхности, при вскрытии которого выделяется бело-желтое творожистое содержимое.

В течение 2 лет 65% бородавок самостоятельно регрессируют при существовании свыше указанного срока их необходимо удалять. Рекомендуется лечить также сразу очень распространенные бородавки. Салициловая кислота — первая линия терапии в лечении вульгарных бородавок [10]. Эффективность препаратов, содержащих салициловую кислоту, составляет 70—80% [11, 12]. Они удобны в применении, пациенты самостоятельно могут их использовать. Кроме того, такое лечение экономически весьма выгодно. Из местных средств в лечении кожных бородавок также используют трихлоруксусную кислоту, цитостатик 5-фторурацил, иммуномодулятор имиквимод [13, 14]. Имиквимод не является прямым противовирусным агентом, он усиливает собственный иммунный ответ организма на ВПЧ-инфекцию. Взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (TLR-7 и TLR-8) он стимулирует мононуклеарные клетки и кератиноциты, повышая секрецию цитокинов (интерферон- α , фактор некроза опухолей α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) и стимулирует антигенпрезентирующие дендритные клетки [14]. Местный ароматический ретиноид третиноин применяли для лечения плоских бородавок. Альтернативные методы лечения (гипнотерапия, гипертермия и пр.) наиболее эффективны у подростков, они приводят к регрессу у 22—55% [15]. Эффективность разрушающих методов лечения составляет от 50 до 80% [16, 17]. Чаще всего используют криотерапию жидким азотом, однако она сопровождается болью, образованием пузыря, изъязвлением, хотя ее эффективность, по мнению большинства исследователей, сопоставима с эффективностью препаратов,

содержащих салициловую кислоту [16]. Сообщается также о возможности комбинированного лечения салициловой кислотой и жидким азотом, что приводит к излечению у 33—78% пациентов и в ряде случаев более эффективно, чем каждый метод в отдельности [11].

Для лечения распространенных и рецидивирующих бородавок возможно использование лазерной деструкции. Ее эффективность не превышает 66%, в то же время данный метод лечения имеет ряд недостатков: из-за болезненности процедуры обязательна местная или системная анестезия, в результате лечения образуются изъязвления, которые могут заживать с образованием рубца, достаточно высокая стоимость лечения [17—19]. Кроме того, имеется риск заражения персонала через дыхательные пути вирусами, которые распространяются при выпаривании тканей [17].

При резистентности бородавок к местной терапии, а также в случае их рецидивирования использовали внутриочаговые инъекции препаратов. У 74% больных были эффективны внутриочаговые инъекции антигена *Candida* и *Trichophyton* [20]. Внутриочаговое введение цитостатика блеомицина приводило к излечению 33—92% больных [21, 22]. Внутриочаговую интерферонотерапию проводили, как правило, ИФН- α при резистентных ладонно-подошвенных бородавках. Эффективность данного метода лечения составила 33—66%. Более эффективным оказалось введение высоких доз ИФН- α (не менее 10 000 000 МЕ в 1 нед), чем низких доз (до 3 000 000 МЕ в 1 нед) [10, 23]. При высокодозной терапии наблюдали регресс устойчивых ладонно-подошвенных бородавок в течение 24 нед у 50—60% больных [23]. Даже однократное введение ИФН- α_{2a} в дозе 4,5 000 000 МЕ при наблюдении в течение 12 мес приводило к полному регрессу солитарной подошвенной бородавки у 42% больных, к ее значительному уменьшению у 18% [24].

Мы имеем опыт лечения бородавок внутриочаговыми инъекциями ИФН.

Обследовали 12 больных (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 18 до 35 лет с бородавками. Длительность заболевания у всех пациентов превышала 3 года. Из перенесенных заболеваний все пациенты отмечали грипп и ОРВИ. У 6 больных выявили сопутствующую патологию по анамнезу: хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический ринит, хронический аднексит. У 8 пациентов диагностировали множественные вульгарные бородавки, которые локализовались на коже обеих кистей: на тыльной и ладонной стороне пальцев и тыле кисти, у 5 поражен околоногтевой валик. Отмечали папулы округлой формы серого цвета размером от 0,3 до 0,8 см в диаметре, в ряде случаев сливающиеся в бляшки. Количество бородавок варьировало от 9 до 32. У 4 больных наблюдали единичные подошвенные бородавки, характеризующиеся очагами округлой формы размером от 3 до 5 см в диаметре с гиперкератотическими наслоениями, болезненные при пальпации. Ранее для удаления бородавок всем пациентам применяли крио- либо лазерную деструк-

цию. Однако, несмотря на проводимое лечение, бородавки рецидивировали в течение 1—2 мес, при множественных бородавках также отмечали появление новых элементов.

Учитывая рецидивирующий характер процесса, а также множественность очагов при вульгарных бородавках для лечения выбраны внутриочаговые инъекции ИФН. Использовали два препарата рекомбинантного ИФН- α_{2b} : интрон А и реаферон ЕС. Препараты вводили через 1 день в очаг в дозе 2 000 000 МЕ. При множественных бородавках дозу препарата вводили под 2—3 очага, последующие инъекции выполняли под разные бородавки. Курс лечения составил 18 000 000 МЕ.

Переносимость интерферонотерапии у всех больных признана удовлетворительной, хотя через 3—4 ч после 1—3 инъекции интрона А или реаферона ЕС все они указывали на повышение температуры тела до 37,5—38,7°C. Повышенная температура тела держалась 3—5 ч, после чего отмечалось ее снижение до нормальных значений. С каждой последующей инъекцией температура повышалась в меньшей степени. У 3 больных наблюдали мышечные боли, у 2 — незначительную головную боль. Для купирования побочных явлений (снижение температуры тела, устранение мышечной и головной боли) больным назначали парацетамол (0,5—1 г).

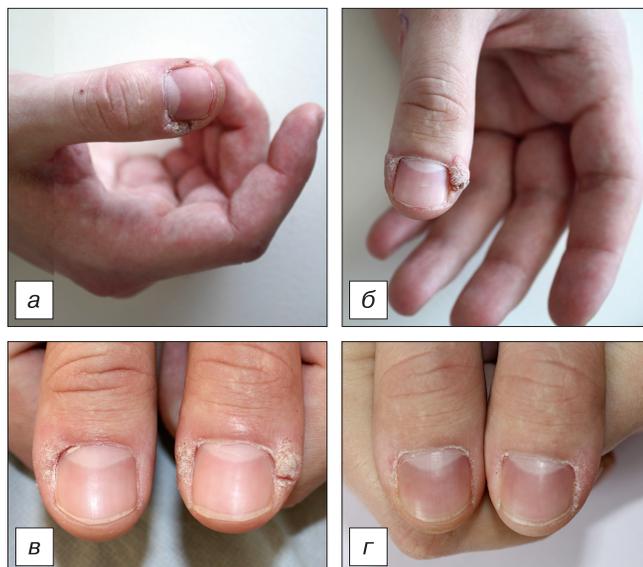
В процессе лечения после введения половины курсовой дозы отмечали уплощение бородавок, по окончании курса лечения все элементы уменьшились в размере и уплостились. При контрольном осмотре через 2 мес после окончания терапии наблюдали регресс подошвенных бородавок и множественных вульгарных бородавок у 10 пациентов. При этом каких-либо косметических дефектов на местах регресса не отмечено. У 2 больных на тыле кистей сохранялось по 2 бородавки. Им выполнили криодеструкцию. При наблюдении за пациентами в течение 8—12 мес рецидивы заболевания отсутствовали.

Клинический пример

Больной Т., 26 лет, обратился с жалобами на множественные образования на коже пальцев. Считает себя больным в течение 4 лет, когда заметил появление бородавки на тыле III пальца левой кисти. В течение последующих 2 лет количество очагов увеличивалось, на I пальцах кистей бородавки распространились на околоногтевые валики. Пациент неоднократно обращался к дерматологу. Рекомендована лазерная деструкция. Через 2 мес после удаления рецидивировали околоногтевые бородавки, появились новые элементы на коже тыла кистей. Рецидив бородавок отметил и после повторного проведения лазерной деструкции. Из перенесенных заболеваний указал на грипп и ОРВИ, страдает хроническим гастритом в течение 5 лет. Вредные привычки отрицает, аллергоанамнез без особенностей.

При осмотре: процесс локализуется на коже тыла кисти, тыльной и ладонной поверхностях первого и второго пальца обеих кистей; на I пальцах бородавки располагались на околоногтевом валике (см. рисунок, а, б); отмечали округлые папулы цвета нормальной кожи размером от 0,3 до 0,5 см в диаметре с гиперкератозом на поверхности; на тыле правой кисти наблюдали бляшку размером 1×1,2 см, образовавшуюся в результате слияния отдельных бородавок. В целом у пациента выявили 12 очагов. Субъективных ощущений он не отмечал.

Провели лечение препаратом реаферон ЕС в курсовой дозе 18 000 000 МЕ. Внутриочаговые инъекции по 2 000 000 МЕ проводили под 3 очага через день, меняя каждый раз область



Больной Т. Вульгарные бородавки.

а, б — до лечения; в — сразу по окончании курса интерферонотерапии; г — спустя через 2 мес.

инъекций. Через 3 ч после введения препарата пациент предъявлял жалобы на повышение температуры тела до 38,5°C после 1-й инъекции, до 37,6°C после 2-й, до 37°C после 3-й и 4-й, которая держалась в течение 3—4 ч. Дополнительного назначения жаропонижающих средств не потребовалось.

После завершения курса терапии отметили уплощение и уменьшение в размере всех элементов (см. рисунок, в). При контрольном осмотре через 2 мес констатировали регресс всех бородавок (см. рисунок, г). На местах бывших очагов участки нормальной кожи. Отдаленные результаты прослежены в течение 12 мес, рецидив заболевания отсутствовал.

Таким образом, внутритканевая интерферонотерапия при лечении бородавок является терапией резерва. Ее используют, как правило, при резистентности к местному лечению, либо при рецидивировании после деструктивных методов. По мнению большинства авторов, эффективность подобного лечения составляет 33—66%. В нашем исследовании все пациенты длительно (более 3 лет) страдали этим заболеванием, причем всем неоднократно проводили лечение деструктивными методами (крио- и лазерная деструкция), после которых бородавки рецидивировали. Поэтому выбор внутриочаговой интерферонотерапии мы полагаем вполне обоснованным. Регресс образований констатировали у 100% больных, при этом у 10 (83,3%) полностью регрессировали подошвенные и множественные вульгарные бородавки. Регресс большинства очагов также отметили у 2 (16,7%) пациентов с множественными вульгарными бородавками, хотя сохранялись единичные образования, которые удалили с помощью криодеструкции. Отсутствие рецидивов в течение 8—12 мес наблюдения подтверждает высокую эффективность как монотерапии ИФН, так и ее сочетания с криодеструкцией.

Наиболее эффективным в лечении рецидивирующих ладонно-подошвенных бородавок полагают использование высоких доз ИФН (более 10 000 000 МЕ в неделю) при внутриочаговом

введении, что приводило к их регрессу у 50—60% больных в течение 24 мес. В нашем исследовании регресс бородавок у 83,3% пациентов был достигнут в результате назначения средних доз ИФН (6 000 000—8 000 000 МЕ в неделю), причем для достижения результата потребовалось не более 12 нед, что позволяет рассматривать данную методику как наиболее оптимальную.

Необходимо отметить малую травматичность, хорошую переносимость и высокие косметические результаты внутриочаговой терапии ИФН. При ее проведении бородавки регрессируют без изъязвления и образования рубцовых изменений, что особенно важно при множественных бородавках, локализующихся, как правило, на открытых участках кожи. Отдельно необходимо подчеркнуть атравматичность метода при локализации процесса вокруг ногтевых валиков, так как использование деструктивных методов при данной локализации может привести к травмированию ногтевой пластины и матрицы ногтя.

Выводы

1. Эффективность внутриочаговой интерферонотерапии при лечении рецидивирующих ладонно-подошвенных бородавок составила 100%, полный регресс очагов констатировали у 83,3% больных.

2. Оптимальная схема лечения: внутриочаговое введение 2 000 000 МЕ ИФН- α_{2b} (интрон А, реаферон ЕС) через день, курсовая доза 18 000 000 МЕ.

3. Высокая эффективность, малая травматичность и хорошие косметические результаты позволяют рекомендовать внутриочаговую интерферонотерапию в качестве терапии выбора при рецидивирующих ладонно-подошвенных бородавках, множественных вульгарных бородавках, особенно при околоногтевой локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bellew S.G., Quartarolo N., Janniger C.K. Childhood warts: an update. *Cutis*. 2004; 73(6): 379—84.
2. Jablonska S., Majewski S., Obalek S., Orth G. Cutaneous warts. *Clin. Dermatol.* 1997; 15(3): 309—19.
3. Plunkett A., Merlin K., Gill D., Zuo Y., Jolley D., Marks R. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int. J. Dermatol.* 1999; 38(12): 901—8.
4. Silverberg N.B. Human papillomavirus infections in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2004; 16(4): 402—9.
5. Bouwes Bavinck J.N., Berkhout R.J. HPV infections and immunosuppression. *Clin. Dermatol.* 1997; 15(3): 427—37.
6. Delius H., Saegling B., Bergmann K., Shamanin V., de Villiers E.M. The genomes of three of four novel HPV types, defined by differences of their L1 genes, show high conservation of the E7 gene and the URR. *Virology*. 1998; 240(2): 359—65.
7. de Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324(1): 17—27.
8. Holland T.T., Weber C.B., James W.D. Tender periungual nodules. Myrmecia (deep palmoplantar warts). *Arch. Dermatol.* 1992; 128(1): 105—8.
9. Cohen P.R., Hebert A.A., Adler-Storh K. Focal epithelial hyperplasia. Heck disease. *Pediatr. Dermatol.* 1993; 10(3): 245—51.
10. Kwok C.S., Holland R., Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2011; 165(2): 233—46. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10218.x.
11. Cockayne S., Hewitt C., Hicks K., Jayakody S., Kang'ombe A.R., Stamuli E., et al.; EVerT Team. Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2011; 342: d3271. doi: 10.1136/bmj.d3271.
12. Gibbs S., Harvey I., Sterling J., Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *Br. Med. J.* 2002; 325(7362): 461.
13. Gladsjo J.A., Alio Saenz A.B., Bergman J., Krikorian G., Cunningham B.B. 5% 5-fluorouracil cream for treatment of verruca vulgaris in children. *Pediatr. Dermatol.* 2009; 26(3): 279—85.
14. Perrett C.M., Harwood C., Brown V. Topical 5% imiquimod treatment for refractory cutaneous warts. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(3): 41—5.
15. Ewin D.M. Hypnotherapy for warts (verruca vulgaris). 41 consecutive cases with 33 cures. *Am. J. Clin. Hypn.* 1992; 35(1): 1—10.
16. Bourke J.F., Berth-Jones J., Hutchinson P.E. Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132(2): 433—6.
17. Gloster H.M.Jr., Roenigk R.K. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32(3): 436—41.
18. Hughes P.S., Hughes A.P. Absence of human papillomavirus DNA in the plume of erbium: YAG laser-treated warts. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38(3): 426—8.
19. Sloan K., Haberman H., Lynde C.W. Carbon dioxide laser-treatment of resistant verrucae vulgaris: retrospective analysis. *J. Cutan. Med. Surg.* 1998; 2(3): 142—5.
20. Horn T.D., Johnson S.M., Helm R.M., Roberson P.K. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens: a single-blinded, randomized, and controlled trial. *Arch. Dermatol.* 2005; 141(5): 589—94.
21. Lewis T.G., Nydorf E.D. Intralesional bleomycin for warts: a review. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5(6): 499—504.
22. Munn S.E., Higgins E., Marshall M., Clement M. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. *Br. J. Dermatol.* 1996; 135(6): 969—71.
23. Allam J.P., Hagemann T., Bieber T., Novak N. Successful treatment of therapy-resistant plantar verrucae vulgares with systemic interferon-beta. *J. Dermatol.* 2004; 31(7): 582—3.
24. Aksakal A.B., Ozden M.G., Atahan C., Onder M. Successful treatment of verruca plantaris with a single sublesional injection of interferon-alpha2a. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34(1): 16—9.

Поступила 02.07.12