

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-02>

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ У ПОЖИЛЫХ

Е. Снарская, доктор медицинских наук, профессор,
Ибрагим Абдула
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Использование цитокинов в терапии новообразований кожи – одно из перспективных направлений в современной дерматоонкологии с учетом как патогенетического пути реализации лечебного эффекта, так и простоты применения (включая амбулаторную практику). С позиции противоопухолевых эффектов большой интерес представляют интерфероны.

Ключевые слова: дерматология, онкология, геронтология, базальноклеточная карцинома, пожилые пациенты, интерфероновый статус, антирецидивная интерферонотерапия.

Для цитирования: Снарская Е., Ибрагим Абдула. Противорецидивная цитокиноterapia базальноклеточной карциномы у пожилых // Врач. – 2018; 29 (6): 7–12. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-02>

Риск развития предраковых, особенно злокачественных новообразований кожи, значительно повышается в пожилом возрасте, при наличии иммунных и генетических нарушений; наиболее высок риск на фоне иммуносупрессивных состояний [1, 2].

В частности, для базальноклеточной карциномы (БКК) характерен вторичный иммунодефицит с преимущественным поражением клеточного звена, причем выраженность иммунологических сдвигов у пациентов может заметно различаться по глубине и спектру [2, 3]. При прогрессии опухоль может приобретать инвазивный и выраженный деструктивный характер течения, прорастать в жизненно важные органы и приводить к выраженным косметическим дефектам с потерей функций органов. Действительно, гипотезы патогенеза, прогрессирования и метастазирования различных клинических форм БКК, в том числе рецидивирующих, свидетельствуют в пользу многостадийной модели заболевания, учитывающей интерференцию целого ряда патофизиологических механизмов [3–5]. Помимо патогенетической значимости цитокинов в развитии БКК, обеспечивающих взаимодействие между наследственным и адаптивным звеньями иммунитета, возможно их использование в иммунодиагностике с целью оценки степени агрессивности опухоли, дифференциальной диагностики БКК, а также для иммунотерапии [5].

Использование цитокинов в терапии новообразований кожи – одно из перспективных направлений в современной дерматоонкологии, что, прежде всего, определяют патогенетический путь реализации их лечебного эффекта и простота применения даже в условиях амбулаторной практики.

С позиции противоопухолевых эффектов большой интерес представляют интерфероны (ИФН), особенно после открытия противоопухолевого действия ИФНа [4–6]. Система ИФН служит для распознавания чужеродных нуклеиновых кислот и их элиминации, играет контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза и является одной из основных систем противoinфекционной и противоопухолевой защиты организма [6, 7]. В настоящее время идентифицировано несколько типов ИФН, которые с учетом структурных и функциональных особенностей разделены на 3 класса – α , β , γ [7].

ИФНа в основном продуцируют макрофаги и β -лимфоциты; он снижает активность репликации вирусов, усиливает экспрессию мембранных белков клетки, стимулирует образование В-клетками IgG, IgM, иммунный ответ хелперного типа, секрецию интерлейкина (ИЛ)-1 моноцитами, который активирует Т-лимфоциты [7, 8]. **ИФН β** в основном продуцируют клетки фибробластного и эпителиального типа в ответ на воздействие индукторов; он обладает сходными с ИФНа свойствами. **ИФН γ** продуцируют активированные Т-лимфоциты; он усиливает экспрессию антигенов клеточных мембран, увеличивает продукцию ИФНа и β . Лейкоциты вследствие их функциональной гетерогенности являются продуцентами всех 3 типов ИФН.

На уровень продукции ИФН в организме влияют различные факторы: возраст (недостаточность системы ИФН чаще выявляется у детей до 3 лет и людей старше 50 лет), генетический фактор (он определяет уровень врожденных показателей иммунитета, в том числе продукции ИФН) [6–8]. Известно также, что почти у 40% лиц с группой крови А (II) отмечается низкая способность продуцировать ИФН в ответ на агрессию, что может быть обусловлено их предрасположенностью к инфекционным и онкологическим заболеваниям [6]. Заметно снижают выработку ИФН стрессы (параллельно со снижением активности естественных киллеров), нарушения питания, охлаждение, лучевое воздействие, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды и ряд других факторов [3–5].

Направленность основного влияния ИФН во многом зависит от индивидуальных особенностей организма, дозы и кратности введения их препаратов, что усложняет разработку тактики использования ИФН. Их препараты должны рассматриваться как влияющие на процессы дифференцировки, рекрутирования, а также на функциональную активность эффекторных клеток иммунной системы, прежде всего

Т-лимфоцитов и моноцитов [8]. Данные об эффективности рекомбинантных человеческих интерферонов (рчИФН) при опухолях значительно варьируют, что связано с различными дозами и методами их использования [8–11]. Индукторы ИФН добавляют в организм «порцию» ИФН и стимулируют прирост собственных защитных белков организма. Определение *интерфероновой статуса* (ИС) – иммунологическое исследование, направленное на выявление уровня ИФН в сыворотке крови пациента и установление способности лейкоцитов периферической крови продуцировать различные типы ИФН в ответ на активирующий сигнал (вирусные частицы или иммуномодуляторы).

Целью определения ИС являются:

- 1) исследование готовности иммунной системы к развитию адекватных иммунологических реакций;
- 2) выявление уровня продукции ИФН на фоне заболевания;
- 3) подбор иммуномодулирующего препарата.

В крови здоровых людей базовый уровень ИФН обычно низкий (нет антигенной стимуляции и иммунная система находится в неактивном состоянии), а выделенные из крови лейкоциты после стимуляции антигеном дают высокую продукцию ИФН α и ИФН γ . Определение ИС показано при тяжело протекающих острых инфекциях, хронических, рецидивирующих или затяжных вирусных инфекциях (таких как герпес, гепатит и др.), иммунодефиците, опухолевых процессах. Если при определении ИС выявлены дефекты синтеза ИФН, это служит показанием к назначению препаратов ИФН или индукторов эндогенного ИФН. Нормализация уровня ИФН является критерием эффективности терапии; как правило, это совпадает с улучшением течения и прогноза основного заболевания. К компенсаторным иммунокорректорам относятся препараты ИФН – ИФН α_{2b} (интрон, инрек, виферон), ИФН α_{2c} (берофор), ИФН β (β -ферон), ИФН γ (γ -ферон). К иммуностимуляторам относятся индукторы ИФН: циклоферон, неовир, амиксин, ридостин [8].

Накоплен значительный опыт применения агрессивных методов терапии новообразований кожи, однако с учетом частоты, вариабельности, локализации на лице и прогрессирующего роста опухоли, приводящего к разрушению жизненно важных органов, ни один из методов не является идеальным для эффективного лечения всех форм БКК, особенно у пациентов пожилого возраста. Для оптимизации выбора терапевтической стратегии при БКК у пожилых пациентов (с труднодоступной локализацией, очагами большого размера, глубокой инвазией и поздними стадиями заболевания, множественными очагами поражения, многократными рецидивами) необходимы дифференцированный подход и поиск новых путей лечения, так как стандарт-

ные методы терапии малоэффективны. Попытки использовать препараты человеческого лейкоцитарного ИФН (ингаляции), лейкинферона, реаферона, интрона А (инъекции) в комбинации с другими методами подтверждали целесообразность использования ИФН-терапии, однако оценка ее результативности была противоречивой, что обуславливалось малым количеством наблюдений, разнородностью материала и методик [3, 5, 6, 11]. Направленность основного влияния ИФН во многом зависит от дозы и кратности введения, что усложняет разработку тактики его использования. Конкретный тип ИС определяет уровень реактивности системы ИФН на патологическое воздействие.

Нами изучен уровень реактивности системы ИФН по наиболее значимым в патогенетическом отношении индивидуальным параметрам ИС (ИФН α , $-\beta$, $-\gamma$) с выявлением степени тяжести дефицита ИФН у пациентов старших возрастных групп (50 лет и старше) при БКК с целью оптимизации методов их лечения компенсаторными иммунокорректорами рчИФН α_{2b} .

Комплекс иммунологических исследований проведен у 75 больных (средний возраст – 57,5 \pm 5,5 года) до и в процессе лечения по указанной методике. В качестве контроля использовалась кровь 30 здоровых доноров.

У 37 пациентов были диагностированы поверхностная и нодулярная рецидивирующие формы БКК, у 38 – первичные поверхностные и нодулярные опухоли БКК. При этом размеры опухоли T1N0M0 (до 2 см) I и II степени изъязвления наблюдались в 35 случаях (17 первичных опухолей и 18 рецидивных форм БКК); размер опухоли T2N0M0 (>2 см) II и III степени изъязвления – в 40 случаях (21 первичных опухолей и 19 рецидивных форм БКК). Такое детальное подразделение опухолей в пределах групп T1–2N0M0 оказалось важным для дальнейшей оценки эффекта и терапевтических рекомендаций. Опухоли с характеристикой T2N0M0 (наибольший диаметр – от 2 до 5 см) диагностированы у 40 больных, при этом III степень – у 19 пациентов с рецидивными формами БКК.

Степень изъязвления – это параметр, введенный нами для характеристики опухоли, который мы считаем существенным: I степень изъязвления представляет собой язву размером до 1 мм и глубиной 1–2 мм; II степень характеризуется язвой размером от 1 до 2 мм и глубиной 2–3 мм; III степень – язвенный дефект >2 мм и глубиной \geq 3 мм.

По морфотипу 17 из 38 первичных опухолей БКК были солидного типа, 11 – солидно-аденоидного, 5 – мультицентрического, 4 – аденоидно-кистозного, в 1 случае отмечен солидно-морфеоподобный тип. При анализе 37 рецидивных опухолей БКК мы выявили в 9 случаях морфотип морфеа, в 6 – аденоидный, в 11 – солидно-морфеоподобный, в 9 – смешанную дифференцировку БКК с признаками выраженного инфильтративного роста и строомообразования, сви-

детельствующих об агрессивном биологическом поведении этих опухолей; в 2 случаях установлен простой морфотип.

Оценка ИС проводилась по результатам определения концентрации в периферической крови ИФН (- α , - β , - γ) с применением коммерческих ИФА-наборов отечественного (НПО «Протеиновый контур», Россия) и зарубежного (Research Diagnostic System, Великобритания; Biomar Diagnostic Systems, Германия) производства.

Материалом для исследования является гепаринизированная кровь пациентов. Уровень ИФН оценивают биологическим методом по задержке деструкции монослоя диплоидной культуры фибробластов после внесения тест-вируса (вирус везикулярного стоматита или вирус энцефаломиокардита мышей). Для оценки индуцированного синтеза интерферонов *in vitro* в качестве индуктора синтеза ИФН α применяется вирус болезни Ньюкасла, в качестве индуктора синтеза ИФН γ – фитогемагглютинин. Определяли общий уровень всех ИФН (- α , - β и - γ); ИФН β не продуцируется лимфоцитами, поэтому отдельно его не исследуют. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

Референсные значения:

- сывороточный ИФН (сИФН) – <8 Ед/мл;
- спонтанный ИФН – <2 Ед/мл;
- индуцированный ИФН α (взрослые) – 640–1280 Ед/мл;
- индуцированный ИФН γ (взрослые) – 128–256 Ед/мл.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ рЧИФН α_{2b} , ПРИМЕНЯЕМЫХ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Виферон[®] – отечественный препарат рекомбинантного ИФН α_{2b} в сочетании с высокоактивными антиоксидантами (витаминами Е и С в терапевтически эффективных дозах), обладающими мембраностабилизирующим свойством и усиливающими иммуномодулирующую активность препарата в 10–14 раз.

Препарат выпускается в виде суппозиторий по 150 тыс., 500 тыс., 1 млн и 3 млн МЕ. При ректальном введении 1 млн МЕ препарата титр ИФН в сыворотке крови превышает таковой при внутривенном или внутримышечном введении 2 млн МЕ ИФН.

Интрон А – препарат рЧИФН α_{2b} , полученный из бактериальных штаммов *Escherichia coli*, содержащих встроенный ген, кодирующий этот

человеческий белок, молекулярная масса 19–27 кД; стабилизирован сывороточным альбумином человека.

Имиквимод 5% – воспроизведенный в Российской Федерации аналог имиквимода 5% крема зарегистрирован под названием Вартоцид (регистрационный номер ЛП-003265; «Цитомед», Россия) – иммуномодулирующее средство для наружного применения; является модификатором иммунного ответа; действие обусловлено индукцией ИФН γ и других цитокинов. При наружном применении препарата наблюдается уменьшение процессов ангиогенеза за счет усиления продукции ИЛ18 и ИФН γ . Разовая (суточная) доза препарата составляет 10 мг крема на 1 см² поверхности кожи (полоска крема диаметром 2 мм и длиной 0,5 см). Максимальная площадь нанесения – 25 см², что соответствует максимальной дозе препарата 250 мг. Препарат применяют 1 раз в сутки.

Интерпретация результатов изучения ИС пациентов проведена с учетом данных первичного исследования уровня продукции ИФН (табл. 1, рис. 1).

Выраженная реакция выработки ИФН нами констатирована при подъеме уровня сИФН до ≥ 2 Ед/мл, ИФН α/β – <640 Ед/мл, ИФН γ – <128 Ед/мл; она наблюдается при активной реакции организма на заболевание и определяет благоприятный прогноз.

Умеренной реакцию считали при уровне индукции сИФН в пределах ≥ 2 Ед/мл, ИФН α/β – 160–230 Ед/мл, ИФН γ – 23–64 Ед/мл, что соответствует вялотекущей и хронической степени заболевания. В этих ситуациях для усиления иммунного ответа необходима дополнительная стимуляция.

Таблица 1

Оценка степени дефицита ИФН α - и ИФН γ -продуцирующей способности лейкоцитов у больных с различными вариантами течения БКК; Ед/мл

ИФН	Норма	Степень дефицита						
		I	I-II	II	II-III	III	III-IV	IV
α	640–1280	320–640	160–320	80–160	40–80	40	20–40	<20
γ	128–256	32–64	32	16–32	8–16	8	4–8	<4

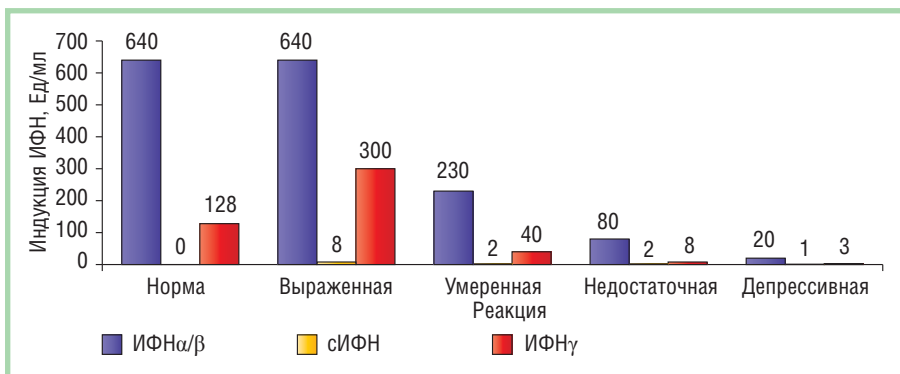


Рис. 1. Интерпретация результатов исследования ИС у больных с различными вариантами течения БКК

Недостаточной реакцией выработки ИФН считали уровень сИФН ≥ 2 Ед/мл, ИФН α/β – < 80 Ед/мл и ИФН γ – < 8 Ед/мл. Подобное состояние ИС наблюдается при рецидивирующих хронических заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, при которых иммунитет не в состоянии поддерживать необходимый уровень защиты организма и следует провести компенсаторную иммунокоррекцию.

Депрессивная реакция (анергия) индукции ИФН соответствовала следующим показателям: сИФН – < 2 Ед/мл, ИФН α/β – < 20 Ед/мл, ИФН γ – < 4 Ед/мл. Подобное состояние наблюдается при иммунодефиците крайней степени, онкологических заболеваниях и указывает на подавленное состояние иммунитета и крайне неблагоприятное развитие болезни.

Таким образом, при анализе исходных показателей ИФН можно констатировать критически пониженное содержание сИФН во всех группах (табл. 2):

- ИФН α/β в сыворотке до лечения – $41,3 \pm 23,7 \downarrow$ Ед/мл в группе первичных опухолей и $16,3 \pm 4,2 \downarrow$ Ед/мл – при рецидивных опухолях (норма – 640–1280 Ед/мл);
- ИФН γ в сыворотке крови до лечения – $16,3 \pm 3,5 \downarrow$ Ед/мл в группе первичных опухолей и $2,3 \pm 1,1 \downarrow$ Ед/мл – при рецидивных опухолях (норма – 128–256 Ед/мл);
- обнаружен феномен сочетанного дефицита ИФН (α и γ), имеющий важное значение в механизмах канцерогенеза и противоопухолевого иммунитета.

Итак, при изучении продукции ИФН нами выявлены следующие особенности:

- **недостаточная реакция** продукции ИФН, соответствующая дефициту III степени тяжести, установлена у 58 больных в возрасте до 75 лет: у 41 пациента с первичными опухолями T1–2N0M0 при II и III степени изъязвления и 17 больных с рецидивными формами БКК и характеристикой опухоли T2N0M0 (> 2 см) при III степени изъязвления с различными морфотипами, что подтверждает неспособность иммунитета поддерживать должный уровень защиты организма и свидетельствует о необходимости компенсаторной иммунокоррекции;
- **депрессивная (анергичная) реакция** продукции ИФН, соответствующая дефициту IV степени тяжести, отмечена у 17 пациентов в возрасте старше 55 лет только при рецидивирующих формах БКК с характеристикой T2N0M0 (от 2 до 5 см) и агрессивным морфотипом (9 пациентов с морфотипом морфеа, 3 – смешанным морфотипом и инфильтративным характером роста, 5 – солидно-морфеаподобным морфотипом строения опухоли). Такое состояние иммунной системы указывает на предельный дефицит функциональной активности иммунитета (может наблюдаться при лечении цитостатиками) и на неблагоприятное течение болезни; в этом случае показана длительная иммунокоррекция.

Таблица 2

Показатели индукции ИФН α/β и γ у больных с различными вариантами течения БКК кожи *in vitro*; Ед/мл

ИФН, Ед/мл	Здоровые доноры (n=30)	Больные БКК	
		первичная опухоль	рецидивная опухоль
α/β :			
• норма	$875,2 \pm 12,3$	–	–
• до лечения	–	$41,3 \pm 23,7 \downarrow$	$16,3 \pm 4,2 \downarrow$
После курсов лечения:			
1-го	–	$79,6 \pm 16,7$	$32,8 \pm 15,6$
2-го	–	$197,4 \pm 81,3$	$107,7 \pm 34,6$
3-го	–	$750,6 \pm 14,7$	$357,8 \pm 43,5$
сИФН:			
• норма	$5,2 \pm 2,1$	–	–
• до лечения	–	$2,4 \pm 1,2 \downarrow$	$1,9 \pm 2,3 \downarrow$
После курсов лечения:			
1-го	–	$4,1 \pm 1,0$	$3,6 \pm 1,3$
2-го	–	$4,7 \pm 2,2$	$3,9 \pm 0,2$
3-го	–	$5,1 \pm 1,8$	$4,9 \pm 1,3$
ИФН γ :			
• норма	$234,7 \pm 14,5$	–	–
• до лечения	–	$16,3 \pm 3,5 \downarrow$	$2,3 \pm 1,1 \downarrow$
После курсов лечения:			
1-го	–	$29,8 \pm 2,6$	$7,1 \pm 1,4$
2-го	–	$41,8 \pm 10,7$	$17,8 \pm 4,8$
3-го	–	$118,9 \pm 21,1$	$69,9 \pm 18,9$

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ

При выраженном подавлении выработки ИФН лейкоцитами (это наблюдается при недостаточной или депрессивной – анергичной – реакции системы ИФН) назначение иммуностимулирующих препаратов мало-перспективно, поскольку система ИФН, как и другие защитные системы, не в состоянии адекватно ответить на стимулирующее воздействие.

В соответствии с полученными в нашем исследовании результатами (см. табл. 2) мы разработали комплексный метод лечения БКК препаратами рИФН α_{2b} , включающий интратуморальные инъекции, топический препарат и свечи *per rectum*; кратность проведения курсов зависит от степени реактивности системы ИФН пациента.

Для интратуморальных инъекций мы использовали препарат рИФН α_{2b} в формате шприц-ручка с дозатором и тонкой иглой 5 мм. Препарат ежедневно однократно вводят в опухолевый очаг на глубину ≥ 3 мм, но ≤ 5 мм, в дозе 2,5 млн МЕ, до общей курсовой дозы 25–30 млн МЕ. Протокол инъекций предусматривает равномерное дозирование препарата в ткани опухоли, для чего его вводят последовательно в разные точки опухоли по часовой стрелке. Через ≥ 6 ч после интратуморальной инъекции на всю поверхность опухолевого

очага равномерно наносят препарат имиквимод (Вартоцид) 5% в виде крема; разовая (суточная) доза — 10 мг крема на 1 см² поверхности кожи (полоска диаметром 2 мм и длиной 0,5 см); курс лечения — 3–6 нед. После завершения курса интратуморальных инъекций назначали курс препарата Виферон® в виде свечей (*per rectum*) в дозе 1 млн МЕ 1 раз в сутки (курс лечения — 15 дней; курсовая доза — 15 млн МЕ).

В ответ на первые интратуморальные инъекции рчИФН α_{2b} у большинства пациентов возникали гриппоподобное состояние и температурная реакция (до 37,5–39,0°C) которые проходили в течение нескольких часов. Основной курс интратуморальных инъекций может проводиться как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Пациенты хорошо переносят интратуморальные инъекции с использованием шприц-ручки; при этом премедикации не требуется, так как болезненных ощущений не возникает. Противопоказаний и выраженных осложнений не зафиксировано. Противоопухолевый эффект ИФН-терапии продолжается в течение 8 нед; затем проводят контрольный осмотр больного и исследуют показатели ИС. В случае неполного регресса опухоли и неудовлетворительных показателей ИС курс лечения повторяется.

ИФН-терапию в виде разработанного нами метода с результатом клинического и цитологического выздоровления получили 75 пациентов. При анализе результатов лечения в группах пациентов детальное подразделение опухолей в пределах групп T1–2N0M0 оказалось важным для дальнейшей оценки эффекта и терапевтических рекомендаций, так как именно большой размер T2 и степень деструкции опухоли (II–III степень изъязвления), рецидивный характер течения и агрессивный морфотип в большинстве случаев соответствовали анергии системы ИФН организма и требовали более длительного лечения.

Пациентам с дефицитом III степени тяжести в возрасте до 67 лет, из которых у 41 были *первичные* опухоли размером ≤ 2 см (T1–2N0M0) с изъязвлением II и III степени, проведено 2–3 курса лечения с полным клиническим ответом и дерматоскопически подтвержденным излечением. У 17 пациентов с *рецидивными* формами БКК с характеристикой опухоли T2N0M0 (>2 см) и изъязвлением III степени для полного клинического ответа и дерматоскопически подтвержденного выздоровления потребовалось 3 курса лечения.

Эффективность терапии подтверждалась контролем динамики показателей ИС. Об индивидуальной чувствительности к тем или иным препаратам ИФН судили по результатам тестов, выявляющих изменение индуцированного ИФН γ под действием препарата: 2-кратное повышение — слабая реакция; 3–4-кратное — выраженная и >4-кратное — сильно выраженная.

Выраженное повышение уровня индуцированного ИФН γ под действием препарата определяло число курсов лечения. Показатель ИФН γ до лечения составлял $16,3 \pm 3,5 \downarrow$ Ед/мл, после 3 курсов лечения — $118,9 \pm 21,1$ Ед/мл. Таким образом, полный клинический ответ после 3 курсов лечения получен у 58 (77,2%) пациентов.

Пациентам с дефицитом IV степени тяжести (17 больных старше 75 лет), который наблюдался только при рецидивирующих формах БКК с характеристикой T2N0M0 (от 2 до 5 см) с изъязвлением II и III степени и агрессивным морфотипом, было проведено ≥ 4 курсов лечения, что определялось депрессивным (анергичным) состоянием иммунной системы и указывало на предельный дефицит функциональной активности иммунитета и высокие риски развития рецидива. В этой группе потребовалось проведение более длительной курсовой иммунокомпенсаторной иммунокоррекции (4,5 курса) в связи с выраженным дефицитом ИФН γ до лечения и слабой ответной реакцией динамики ИС и повышением уровня индуцированного ИФН γ (2-кратное увеличение) в процессе ИФН-терапии. Показатель ИФН γ до лечения составлял $2,3 \pm 1,1 \downarrow$ Ед/мл, после 3 курсов лечения — $69,9 \pm 18,9$ Ед/мл. Таким образом у 17 (22,8%) пациентов этой группы получен неполный клинический эффект после 3 курсов лечения.

Итак, проведенное исследование подтвердило эффективность разработанного нами противорецидивного патогенетического метода лечения первичных и рецидивных форм БКК у пожилых больных на основании индивидуальных показателей ИС пациента (ИФН α , $-\beta$, $-\gamma$) и степени дефицита индукции ИФН как прогностических факторов долгосрочных результатов лечения, а также установленную взаимосвязь рисков рецидива БКК с уровнем ИС (рис. 2). Включение в комплексную терапию БКК у пожилых людей рекомбинантных ИФН α_{2b} , (интратуморальные инъекции и ректальные суппозитории) позволяет улучшить прогноз течения заболевания, повышает эффективность лечебных мероприятий, хорошо переносится пациентами и повышает качество жизни.

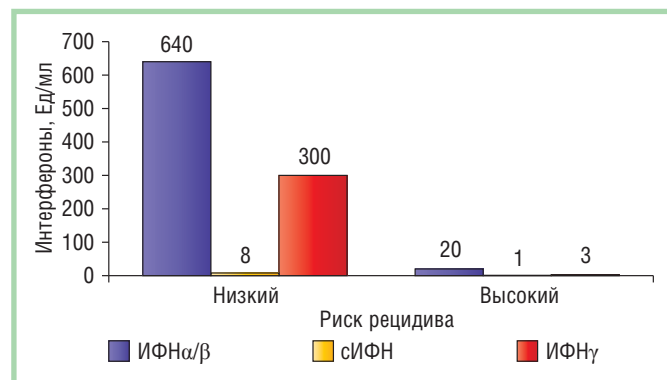


Рис. 2. Взаимосвязь риска рецидива БКК с уровнем ИС

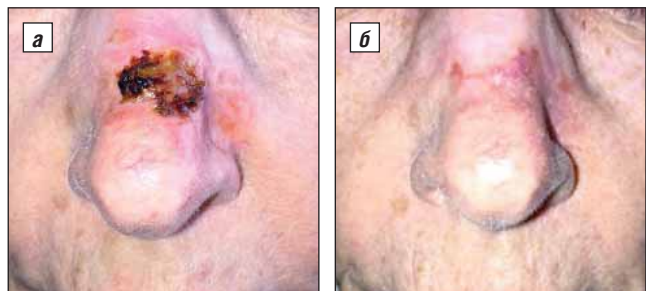


Рис. 3. Больная Ж., 65 лет: а – до лечения, б – после лечения

Проиллюстрируем сказанное клиническими наблюдениями.

Больная Ж., 65 лет; диагноз до лечения (рис. 3, а): нодулярная форма БКК, первичный солитарный очаг III степени изъязвления (T2N0M0); дефицит ИФН III степени. **Диагноз после проведенного лечения (3 курса комплексной терапии рчИФН α_{2b} ;** рис. 3, б): рубцовая атрофия кожи носа, признаков БКК нет, ответ полный. Показатели ИС – в пределах нижней границы нормы.

Больной М., 67 лет; диагноз до лечения (рис. 4, а): нодулярная рецидивирующая форма БКК III степени изъязвления (T2N0M0); дефицит ИФН IV степени (анергия). **Диагноз после лечения (рис. 4, б):** рубцовая атрофия кожи на месте очага БКК; состояние после 4 курсов комплексной терапии рчИФН α_{2b} ; показатели ИС – в пределах нижней границы нормы; признаки рецидива БКК отсутствуют.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. Справочное пособие / Смоленск, 1997; с. 16–8.
2. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 218–25.

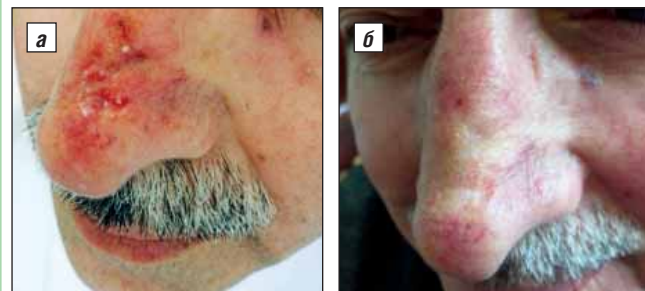


Рис. 4. Больной М., 67 лет: а – до лечения, б – после лечения

3. Мухачева М.В., Бейн Б.Н. Роль интерферонов в противоопухолевом иммунитете у больных с церебральными опухолями // *Фундаментальные исследования*. – 2015; 1–7: 1486–90.

4. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // *Клин. медицина*. – 2014; 92 (8): 5–14.

5. Глазкова Н.Н. Иммуномодуляторы в лечении рака // *Вестн. Калужского университета*. – 2016; 2 (31): 18–28.

6. Хаитов М.Р., Шиловский И.П., Хаитов Р.М. Интерфероны третьего типа // *Успехи соврем. биол.* – 2010; 130 (2): 147–53.

7. Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г. и др. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней // *Вестн. РАМН*. – 2013; 10: 46–52.

8. Егорова Т.А., Клунова С.М., Живухина Е.А. Основы биотехнологии: Учеб. пособие для высш. пед. учеб. заведений / М.: Издательский центр «Академия», 2003; с. 143.

9. Grace M., Cutler D., Bordens R. Пегилированные интерфероны при хроническом гепатите // *Рецепт*. – 2006; 6 (50): 118–28.

10. https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_636_sort_mnn.htm

11. Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В. и др. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани // *РМЖ*. – 2015; 23 (2): 93–9.

ANTIRECURRENT CYTOKINE THERAPY FOR BASAL CELL CARCINOMA IN THE ELDERLY

Professor E. Snarskaya, MD; Ibragim Abdula

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The use of cytokines to treat skin neoplasms is one of the promising areas in modern dermatologic oncology, by taking into account both the pathogenetic way of a therapeutic effect and the ease of use (including outpatient practice). Interferons are of great interest in the context of antitumor effects.

Key words: dermatology, oncology, gerontology, basal cell carcinoma, elderly patients, interferon status, antirecurrent interferon therapy.

For citation: Snarskaya E., Ibragim Abdula. Antirecurrent cytokine therapy for basal cell carcinoma in the elderly // *Vrach*. – 2018; 29 (6): 7–12. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-02>