

Сравнительная характеристика различных видов лечения базально-клеточного рака кожи

В.Н. Волгин¹, Е.Ф. Странадко², О.В. Тришкина¹, М.А. Кабанова³, Р.В. Кагоянц⁴

¹Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко; ²Государственный научный центр лазерной медицины Минздрава России; ³Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения филиал «Солнцевский», Москва, Россия; ⁴ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь

Проведен сравнительный анализ различных видов лечения базально-клеточного рака кожи. Сделан вывод о том, что фотодинамическая терапия (ФДТ) является наиболее эффективным методом и существенно расширяет арсенал средств при лечении как первичного, так и рецидивного рака кожи, в том числе неудобных локализаций (ушная раковина, угол глаза, веки, нос и др.), а также при опухолях, резистентных к ранее проводимым методам традиционной терапии. Возможно применение ФДТ в комплексе с другими методами лечения. Проведено сравнение эффективности ФДТ при использовании разных фотосенсибилизаторов. С точки зрения косметических результатов ФДТ значительно превосходит другие виды лечения.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, методы лечения

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THERAPIES FOR CUTANEOUS BASAL-CELL CARCINOMA

V.N. Volgin¹, E.F. Stranadko², O.V. Trishkina¹, M.A. Kabanova³, R.V. Kagoyants⁴

¹N.N. Burdenko Chief Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; ²State Center of Laser Medicine, Moscow, Russia; ³Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia; ⁴Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

The results of comparative analysis of therapies for cutaneous basal-cell cancer suggest that photodynamic therapy (PDT) is the most effective method, extending significantly the armory of means used for the treatment of primary and relapsing cutaneous cancer, including cancer of inconvenient location (concha, corner of the eye, eye lids, nose, etc.) and for tumors resistant to previous traditional therapy. Photodynamic therapy can be used in complex with other therapeutic methods. The efficiency of PDT with different photosensitizers has been studied. By cosmetic results PDT is superior to other methods.

Key words: basal cell cutaneous cancer, photodynamic therapy, photosensitizer, therapeutic methods

Проблема совершенствования методов диагностики и выбора оптимальных способов лечения базально-клеточного рака (БКР) кожи является очень актуальной в современной дерматологии и онкологии. Это обусловлено, во-первых, неуклонным ростом заболеваемости БКР кожи, во-вторых, частым рецидивированием опухолевого процесса после различных методов лечения [1, 2]. Наиболее частой локализацией БКР кожи является лицо и волосистая часть головы, при длительном росте опухоли происходит разрушение подлежащих тканей, возможно возникновение осложнений, а также значительно снижается эффективность лечения [3]. В настоящее время остается актуальной задачей разработка новых методов, хотя и в настоящее время они крайне разнообразны.

Все методы можно подразделить на три большие группы:

- разрушающие (хирургическое иссечение, операции по F. Mohs [5], электрокоагуляция, криодеструкция, лазеродеструкция, ФДТ, лучевая терапия);
- комбинированные (воздействие на опухоль двух различных разрушающих методов);
- комплексные (сочетание разрушающего метода с системным введением цитостатиков или иммуномодуляторов) [6].

Выбор метода лечения зависит от распространенности процесса, локализации, формы роста, стадии, гистологической структуры опухоли [4].

1. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение БКР кожи основано на иссечении опухоли с захватом кожи на 1—2 см шире, чем

Сведения об авторах:

Волгин Валерий Николаевич — доктор мед. наук, врач-дерматовенеролог (vnlvolgin@yandex.ru); Странадко Евгений Филиппович — доктор мед. наук, профессор, врач-онколог (seph04@yandex.ru); Тришкина О.В. — врач-дерматовенеролог (oks2676@yandex.ru); Кабанова Марина Александровна — врач-дерматовенеролог (marina_ka@yandex.com); Кагоянц Рубен Викторович — врач-онколог (Ruben777@rambler.ru).

очаг поражения. Глубина иссечения определяется степенью инфильтрации. Если поражены хрящи и кости, то их удаляют [7, 8]. Для закрытия обширных дефектов кожи после хирургического лечения предлагаются различные виды микрохирургической трансплантации. Это обуславливает возникновение серьезных косметических дефектов. Считают, что хирургический метод с последующей пластикой более эффективен при локализации опухолей на туловище и конечностях [9, 10]. От правильного определения размеров опухоли зависят радикальность ее удаления и частота рецидивирования [11]. Противопоказаниями к хирургическому лечению являются невозможность полного удаления опухоли ввиду ее особой локализации (область вокруг глаз, нос, ушная раковина), преклонный возраст, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, непереносимость обезболивающих средств и др. [12]. После хирургического иссечения частота рецидивирования БКР кожи на голове составляет от 8,4 до 42,9% и зависит от размеров опухоли. При локализации опухоли на шее, туловище и конечностях частота рецидивов колеблется от 1 до 10% [6]. При БКР кожи I стадии эффективность лечения составляет 97—100%, а при III стадии — лишь 40—50% [13].

2. Хирургия по F.Mohs

Хирургия по F. Mohs — удаление опухоли с одновременным гистологическим контролем послойных срезов. Данная методика была впервые описана F. Mohs в 1930 г. и с тех пор подвергалась многочисленным модификациям. Преимущество этой методики состоит в том, что очаг поражения удаляется полностью с максимальным сохранением нормальной ткани. Границы удаленной опухоли картируют и исследуют под микроскопом в горизонтальных срезах. Показания: крупная опухоль (более 2 см), ранее леченные очаги (рецидивирующий БКР кожи), БКР кожи у молодых пациентов, опухоль с нечеткими границами (склеродермоподобная форма), локализация опухоли в лицевой зоне (вокруг ушей, глаз, носа и губ), которая является областью частых рецидивов, БКР кожи с признаками агрессивного роста по данным биопсии. Эффективность лечения при первичном БКР кожи составляет 98%, при рецидивирующем БКР кожи — 95% [14].

3. Лазеродеструкция

Лазеродеструкция опухолей получила широкое распространение в связи с хорошим терапевтическим и косметическим эффектом при небольших размерах очагов (1—2 см в диаметре), при единичных или немногочисленных опухолях. Она отличается минимальной кровопотерей и щадящим режимом локального воздействия [12]. Для лечения используют мощные лазерные установки, работающие как в импульсном (неодимовый лазер), так и в непрерывном (CO₂-лазер) режиме. Основным механизмом действия основан на появлении локального коагуляционного некроза тканей с довольно четкими границами в зоне воздействия. В дальнейшем процессы регенерации протекают под сухой некротической коркой, которая препятствует инфицированию

раны и создает благоприятные условия для ее заживления. Показаниями для использования лазерного излучения являются множественные поверхностные очаги поражения размером не более 2 см, рецидивы опухоли и ее локализация в труднодоступных местах для лечения другими методами. Противопоказания: размеры опухоли более 2 см, склонность к образованию келоидных рубцов и локализация в периорбитальной области [15]. Рецидивы БКР кожи при использовании импульсного лазера при первичных опухолях составляют 1,1—3,8%, при рецидивных — 4,8—5,6%. При использовании CO₂-лазеров эти показатели достигают 2,8 и 5,7—6,9% соответственно [15], а по другим данным — 1,1—3,8 и 4,8—15% [13]. Отмечена высокая эффективность лазеродеструкции БКР кожи при I стадии опухолевого процесса [16].

4. Электрокоагуляция

Электрокоагуляция — местное 1,5—2-секундное воздействие тока высокой частоты (1000—1500 кГц), источником которого являются искровые или электронно-ламповые генераторы. Для удаления БКР кожи используется биполярная методика, при которой пассивный электрод плотно фиксируется вдали от места воздействия, а активный (точечный, шариковый, браншевый) располагается на 1—2 мм от поверхности опухоли. При включении генератора возникает искровой разряд, приводящий к разрыву и обугливанию БКР кожи. Окружающая кожа мало повреждается. После процедуры рану обрабатывают ежедневно 2% раствором перманганата калия. В течение 1—1,5 нед образуется струп, а к 20—21-му дню формируется рубец. Показанием для электрокоагуляции являются опухоли размером до 2 см с незначительной инфильтрацией. Противопоказания: локализация новообразований на веках и губах, а также склеродермоподобная форма БКР кожи [15]. Рецидивы при первичном БКР кожи составляют 7—15%. Метод малоэффективен при рецидивных опухолях [17].

5. Лучевая терапия

Лучевая терапия является одним из часто используемых методов лечения злокачественных опухолей. Так, в 2004 г. из 227 505 больных этот метод применяли у 18,5%. Лучевую терапию при лечении рака кожи используют как самостоятельно, так и в комбинации с другими видами лечения.

При проведении лучевой терапии у больных БКР кожи потенциально возможны две проблемы: неполный регресс опухоли и значительное повреждение окружающих здоровых тканей. Близкофокусная рентгенотерапия применяется при БКР кожи I—II стадии с наличием поверхностных очагов размером до 5 см. Этот метод показан также при опухолях, располагающихся в периорбитальной области, на коже носа и ушных раковинах, у больных пожилого возраста. При распространенных, неоперабельных формах БКР кожи проводят лучевую терапию с паллиативной целью, иногда сочетая ее с внутривенной химиотерапией [18]. Разовая доза облучения составляет 3—5 Гр и в дальнейшем суммарная очаговая доза достигает 50—60 Гр. После сеанса раз-

виваются реактивные изменения в виде дерматита, которые соответствуют полному облучению и сохраняются в течение 3—5 нед с образованием плоского рубца. Недостатком метода является поражение окружающих здоровых тканей с развитием телеангиэктазий, рубцовой алопеции, лучевого дерматита, изъязвлений. Рецидивы составляют 5—20%.

В последние годы рентгенотерапию применяют реже в связи с патогенетической значимостью инсоляции и радиации в возникновении БКР кожи и его рецидивов. Использование рентгенотерапии как метода лечения больных множественными базалиомами в юношеском и молодом возрасте считается нецелесообразным, так как при этом возникают грубые рубцы. На их фоне через несколько лет или десятилетий может возникнуть БКР кожи [19]. Противопоказаниями для лучевой терапии являются кровоточащие язвенные базалиомы, склеродермоподобная форма этой опухоли, синдром Горлина—Гольца, возраст пациента до 45 лет, наличие тяжелых соматических заболеваний, локализация опухоли на рубцово-измененной коже, а также ее расположение над хрящевой тканью. К рентгенотерапии часто резистентны склеродермоподобная и нодулярная формы БКР кожи [12]. При первичном БКР кожи после лучевой терапии рецидивы возникают у 1,2—6,9%, а при рецидивном — у 14—48% больных [13].

6. Криодеструкция

Криодеструкция — разрушение опухоли с помощью жидкого азота, т.е. посредством охлаждения (до температуры ниже 90—150°C). Выделяют два метода криодеструкции: аппликационный, или контактный (глубина воздействия до 1 см), и разбрызгивания (орошения). Последним методом достигается глубокое криовоздействие и захватывается значительная площадь тканей. Для криодеструкции применяют аппараты заливного типа с набором аппликаторов, заполненных жидким азотом. Проводят несколько циклов замораживания и оттаивания. Экспозиция определяется локализацией образования, клинической формой и варьирует от 30 до 180 с. После сеанса дефект кожи обрабатывают 5% раствором перманганата калия. Рубец формируется через 3—4 нед. Метод криотерапии БКР кожи широко применяют в практике благодаря общедоступности, простоте методики, возможности множественного воздействия. Показанием к криодеструкции является небольшой размер опухоли (до 2 см в диаметре), БКР кожи верхних конечностей, а противопоказанием — опухоли больших размеров с выраженной инфильтрацией окружающих тканей, БКР кожи ушных раковин, носа и век, так как глубокое промораживание не всегда приводит к полной резорбции опухоли и сопровождается выраженным косметическим дефектом [15]. Рецидивы после криодеструкции в течение 5 лет наблюдались при первичном БКР кожи у 4—9%, при рецидивном — у 13—22% больных [13].

7. Химиотерапия

Химиотерапия — это местное и системное применение цитостатических препаратов. Местно

используют 5% фторурациловую, 5—10% фторафуровую, 30—50% проспидиновую, 0,5—10% омаиновую (колхаминую), 30% глицифоновую мази. Их наносят на очаг БКР кожи с захватом 0,5 см здоровой кожи. Вокруг создается защитная полоска из цинковой пасты и накладывается окклюзионная повязка. Курс лечения составляет от 14 до 21 дня и зависит от формы опухоли. Местная химиотерапия эффективна только при поверхностных базалиомах и применяется редко [12, 20, 21]. Системная химиотерапия при БКР кожи малоэффективна. Цитостатики вводят парентерально при лечении рецидивных, язвенных и первично-множественных базалиом. За рубежом при химиотерапии при базалиоме применяют блеомицин и цисплатин. Это обеспечивает паллиативный эффект и возможность в дальнейшем хирургического иссечения опухоли, уменьшившейся в размере. В нашей стране при язвенных, рецидивных и первично-множественных базалиомах применяют отечественный эпидермотропный цитостатик проспидин. Его вводят по 50—100 мг/сут ежедневно, на курс 2—3 г [12].

8. Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия — это местное и системное применение иммуномодулирующих препаратов [4, 22]. Получен хороший эффект при лечении язвенной формы БКР кожи рекомбинатными интерферонами — INF- α 2b — реафероном, вифероном («Ферон», Россия) и интроном А («Шеринг Плау», США). Реафероном и интроном обкалывали опухоли, а виферон вводили в свечи. Через 2 мес после курса терапии размеры опухолей уменьшались на 70%. Проводили 2—3 курса с интервалом 2—3 мес. Процесс разрешался рубцовой атрофией [15]. Показана высокая терапевтическая эффективность при лечении БКР кожи иммунотропным препаратом суперлимф. Раствором препарата обкалывали опухоль и вводили *per rectum* в виде свечей. До и после лечения оценивали иммунный статус — определяли интерферон- γ (INF- γ), интерлейкин-1, 2 (IL-1, IL-2), фактор некроза опухолей α (TNF α). После лечения зарегистрирован регресс большинства опухолей, характеризующийся стимуляцией НК-клеток, процессов позитивной активности лимфоцитов, ростом цитолитического потенциала системы комплемента.

Перспективным в лечении БКР кожи некоторые авторы считают препарат имиквимод, являющийся агонистом Toll-подобных рецепторов (TLR) [23—29]. Он способен индуцировать противоопухолевый иммунный ответ путем регуляции функции клеток иммунной системы, находящихся в микроокружении опухоли. Имиквимод способен активировать клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки, T- и B-клетки) через TLR [28, 29]. Результатом активации имиквимодом является усиление продукции ряда цитокинов (IL-1, IL-2, INF- γ , TNF α), хемокинов (IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10). Многие авторы за рубежом рекомендуют применять имиквимод при лечении поверхностной базалиомы в виде 5% крема [24—27]. Сообщается о значительных результатах, полученных при лече-

ния имиквимодом как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими методами. В работе испанских исследователей лечение имиквимодом применяли в комбинации с криотерапией [24]. На первом этапе проводили курс криотерапии, на втором — лечение имиквимодом. Из 23 больных с опухолевыми очагами полный ответ получен у 19 (83%), частичный — у 3 (13%), отсутствие эффекта констатировано у 1 (4%) пациента. Польские исследователи приводят результаты совместного применения имиквимода и ФДТ у больных БКР кожи. Полный эффект был достигнут у 75% больных. Особенно отмечен очень хороший косметический эффект [25]. В работе голландских ученых сообщается о применении имиквимода с хирургическим лечением по F. Mohs. Крем имиквимод применяли в течение 4 нед перед хирургическим лечением. Получено значительное уменьшение опухолевых очагов перед операцией, уменьшение хирургического дефекта по сравнению с контрольной группой [27].

9. Фотодинамическая терапия

ФДТ — фотодинамическое повреждение опухолевых клеток в ходе фотохимических реакций. ФДТ основана на способности фотосенсибилизаторов (ФС) селективно накапливаться в опухолевой ткани [30]. В присутствии кислорода под действием лазерного света с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения ФС, развивается фотохимическая реакция, она приводит к избирательной резорбции опухоли. Максимум светопропускания биотканей находится в области длин волн 650—900 нм, поэтому красный свет сравнительно хорошо проникает через кожу. Рядом авторов проведены морфологические исследования изменений в тканях под влиянием ФДТ. Уникальной особенностью фотодинамического повреждения тканей является некроз и апоптоз опухолевых клеток с сохранением коллагеновых структур. Последние служат основным каркасом для репаративных процессов, что обеспечивает хорошие косметические результаты. После лечения формируется нежный, не деформирующий кожу рубец, по цвету мало отличающийся от окружающей (редко встречается пигментация зоны облучения — от легкой до умеренной). Это очень важно для больных с опухолями, расположенными на открытых участках тела и, конечно, на лице. Показана эффективность ФДТ при различных клинических формах БКР кожи [31], в том числе при синдроме Горлина—Гольтца [32]. При опухолях более 4 см и толщиной 3—5 мм, а также при рецидивах, как правило, результат хуже [33]. В зарубежной литературе для таких опухолей существует термин «опухоль высокого риска» (high risk lesion), в таких случаях результаты всех методов лечения хуже.

Основными факторами, определяющими клиническую эффективность ФДТ, являются концентрация ФС в ткани, поглощенная доза световой энергии и уровень оксигенации ткани [34—38]. ФС чаще всего вводят системно (внутривенно), реже — перорально или местно (аппликационно или интестинциально). Основным неудобством системного применения ФС

для ФДТ являются возможные токсические реакции в виде кожной фоточувствительности, которая продолжается от 2 дней до 4—8 нед в зависимости от класса ФС. В течение этого периода пациенты должны избегать воздействия прямого солнечного света.

Дозы световой энергии при ФДТ различных клинических форм БКР кожи колеблются в широких пределах: минимальные дозы рекомендуются при поверхностной форме опухоли, средние — при нодулярной форме толщиной до 3 мм, а максимальные — при нодулярной форме толщиной 3 мм и более, пигментной и склеродермоподобной формах и рецидивах. Дозы световой энергии при рецидивном процессе по сравнению с первичным увеличиваются, как правило, в среднем на 50—100 Дж/см² [39].

ФДТ наряду с резорбцией опухолей приводит к санации язвенных очагов от вторичной инфекции [40]. Бактерицидное действие ФДТ было оценено методом последовательных посевов отделяемого язв у 21 больного через 1, 2 и 3 сут после процедуры. Полная санация очагов наступила у 17 (80,9%) больных через 1 сут. У 4 (19,1%) больных численность флоры снизилась в 2—3 раза. В посевах отделяемого язв через 2 и 3 сут после ФДТ роста микрофлоры не выявлено [40].

Арсенал ФС для ФДТ достаточно широк. Препараты первого поколения являются производными гематопорфирина: фотофрин (США), фотогем (Россия), фотосан (Германия) [41—46]. Лечебный эффект у этих препаратов проявляется при взаимодействии со светом длиной волны 630—635 нм. Излучение этих длин волн проникает в ткани на глубину до 7—10 мм, что существенным образом ограничивает возможность лечения опухолей с более глубокой пенетрацией. Эти препараты имеют относительно низкий коэффициент накопления в опухолях (1:2) и обладают фототоксичностью, являющейся следствием низкой скорости выведения препаратов из организма [47].

В настоящее время наиболее перспективными считаются препараты хлоринового ряда, которые в качестве основного компонента содержат хлорин-е6 и хлорин-р6: фотодитазин, радахлорин (Россия), фотолон (Белоруссия), фоскан (Германия) [48—56]. Современными зарубежными ФС являются фоскан — мезо-тетрагидроксибензилхлорин (Германия) и 5-аминолевулиновая кислота (АЛК, Норвегия). Синтез липофильных метилового и гексилового эфиров АЛК позволил увеличить их селективность накопления в биологических структурах [1].

Было проведено сравнение эффективности ФДТ при использовании различных ФС (фотогем, фотосенс, фотодитазин, радахлорин, фотолон, фоскан) в репрезентативных группах [33, 39]. Наблюдалась высокая терапевтическая эффективность метода ФДТ при использовании всех ФС. Полная резорбция опухолей при первичном БКР кожи встречалась в 77,4—95,3% случаев, при рецидивном — в 77,1—92,8%. У остальных больных зарегистрирована частичная резорбция опухолей. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии резистентности к ФДТ при применении каждого из 5 использованных ФС. Статистически значимые различия по этому крите-

рию между группами отсутствовали ($p > 0,05$). В то же время более низкая эффективность фотогема при первичном БКР кожи была обусловлена наиболее ранним его использованием на первоначальном этапе внедрения ФДТ в клиническую практику. Другие ФС, появившиеся на несколько лет позже, когда был накоплен определенный клинический опыт применения ФДТ, конечно, позволили получить в 1,2—1,3 раза более высокие результаты. При рецидивном БКР кожи полная резорбция опухолей наблюдалась чаще при ФДТ с хлориновыми ФС (90,5—92,8% против 77,1—80,8%). Рецидивы опухолей после ФДТ первичного БКР кожи чаще возникали при использовании нехлориновых ФС. Среди хлориновых производных оптимальный эффект зарегистрирован при использовании фотодитазина. Рецидивы после ФДТ с фотодитазином возникали в 3,2 раза реже, чем при использовании фотосенса, и в 5,3 раза реже, чем при использовании фотогема ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация зарегистрирована при рецидивном БКР кожи. Рецидивы при использовании фотодитазина зарегистрированы в 1,6—1,8 раза реже, чем при использовании других ФС ($p < 0,05$). Безрецидивный период после ФДТ с фотодитазином и фосканом был более продолжительным (18,9 и 16,8 мес соответственно), чем при ФДТ с фотогемом (12,8 мес), фотолоном (14,3 мес) и фотосенсом (14,7 мес). Осложнения после ФДТ БКР кожи реже возникали при использовании ФС хлоринового ряда (5,5—5,8%) по сравнению с нехлориновыми ФС (16,7—17%). При использовании фотолона в большинстве (85%) случаев наблюдался некроз как опухоли, так и окружающих здоровых тканей во всей зоне светового воздействия, что свидетельствовало о недостаточно высоком градиенте контрастности накопления фотолона в опухоли по сравнению со здоровыми тканями.

Применение фоскана и фотодитазина при 1,5—2-кратном увеличении доз приводило к максимальной эффективности ФДТ даже при рецидивном процессе. При использовании фотосенса и фотодитазина для получения максимального эффекта ФДТ при рецидивном процессе БКР кожи использовали дозу препарата в 1,4 и 2,1 раза выше [39].

Для проведения ФДТ с вышеуказанными ФС использовали лазерные установки Innova-200 («Coherent», США) на красителе с накачкой аргоновым лазером, лазеры отечественного производства («Яхрома» на красителе с накачкой лазером на парах меди, «Метахрон», «Томь» на парах золота и др.), твердотельные лазеры отечественного производства «Полус-1» и «Полус-2» на алюминате иттрия с неодимом — длина волны 670 нм, лазеры «Кристалл», «Аткус» (Россия), «Кералаз» (Германия) [57].

В настоящее время проводятся исследования по разработке комплексных методов лечения БКР кожи с помощью ФДТ [25]. ФДТ можно использовать в комплексе с оперативным вмешательством. На первом этапе лечения распространенного БКР кожи используется ФДТ для уменьшения размеров опухоли, на втором — ее хирургическое удаление. Это дает хорошие косметические результаты [13]. Возможно сочетание ФДТ БКР кожи с лазеродеструкцией, что

улучшает результаты лечения [58]. Имеются экспериментальные работы, выполненные на мышах, свидетельствующие о повышении эффективности ФДТ при использовании химиотерапии. Мышам вводили цитостатики (5-фторурацил, адриамицин, циклофосфан), а сеансы ФДТ проводили со значительным колебанием лекарственно-светового интервала — от 1—2 мин до 48 ч. Эффективность оценивали по торможению роста опухоли и увеличению продолжительности жизни мышей. Установлено, что эффективность ФДТ с цитостатиками значительно выше, чем при использовании только ФДТ или только цитостатиков. Максимальный эффект достигнут при проведении ФДТ через 24 ч после химиотерапии [59].

С точки зрения косметических эффектов ФДТ значительно превосходит другие виды лечения, например криодеструкцию [60] и хирургическое удаление опухолей при длительности наблюдения клинических случаев от 3—6 мес до 5 лет. Следует отметить, что при ФДТ значимо выраженные косметические результаты были достигнуты не только при злокачественных, но и при доброкачественных опухолях кожи (актинический кератоз, сенильный кератоз). Эти заболевания часто сопутствуют друг другу и могут быть пролечены одновременно за один сеанс ФДТ.

Анализ данных литературы о современных методах лечения БКР кожи помогает практическому врачу в повседневной практике наиболее эффективно проводить дифференциальную диагностику форм БКР кожи, решать различные клинические задачи и составлять оптимальные алгоритмы лечения пациентов.

Проведенный сравнительный анализ различных видов лечения позволяет сделать вывод, что ФДТ является наиболее эффективным методом и существенно расширяет арсенал средств при лечении как первичного, так и рецидивного рака кожи неудобных локализаций (ушная раковина, угол глаза, веки, нос и др.). Применение ФДТ также эффективно при опухолях, резистентных к ранее проводимым методам традиционной терапии. Косметические результаты после лечения чаще расцениваются как отличные и хорошие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галил-Оглы Г., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех; 2005.
2. Молочков В.А. Особенности клиники и течения опухолей кожи при иммуносупрессии. Российский журнал кожных и венерических болезней 1999; 6: 4—9.
3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., ред. Клинические рекомендации. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
4. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М.: Медицина; 2003.
5. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти / Пер. с англ. В.П. Адакевич. М.: МЕДпресс-информ, 2008: 724.
6. Писклакова Т.П. Характеристика иммунного статуса больных базально-клеточным раком кожи. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2004; 3: 33—6.
7. Bower C.P., Lear J.T., de Berker D.A. Basal cell carcinoma follow-up practices by dermatologists: a national survey. Br. J. Dermatol. 2001; 145(6): 949—6.
8. Goldberg D.P. Assessment and surgical treatment of basal cell skin cancer. Clin. Plast. Surg. 1997; 24(4): 673—86.

9. Коротких Н.Г., Ходорковский М.А., Петров Б.В. Опыт использования сложных лоскутов на микрососудистых анастомозах в лечении больных раком кожи лица, волосистой части головы, возникшим из рубцов. Вестник хирургии. 2001; Вып. 4: 69—72.
10. Ceilley R.I., Del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45(5): 489—98.
11. Neville J.A., Welch E., Leffell D.J. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *J. Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007; 4(8): 462—9.
12. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю., Афонин А.В., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. К проблеме базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 6: 4—9.
13. Рябов М.В., Странадко Е.Ф., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия местно-распространенного базально-клеточного рака кожи. Лазерная медицина. 2004; 1: 18—24.
14. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
15. Дубенский В.В., Гармонов А.А. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; Вып. 6: 7—12.
16. Барышев В.П. Опыт амбулаторной хирургии базально-клеточного рака. Российский онкологический журнал. 2001; Вып. 4: 41—9.
17. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000.
18. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Третьякова Б.И. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004; 6: 6—10.
19. Пискарева Т.П. Базально-клеточный рак кожи и его классификации. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 6: 6—8.
20. Фадеева Е.И., Студенцова И.А., Вавилов А.М. Опыт применения глицифоновой мази в терапии поверхностных форм базалиомы кожи. Казанский медицинский журнал. 2001; 1: 41—2.
21. Hengge U.R. Topical therapy of squamous cell carcinoma. *Hautarzt.* 2007; 58(5): 412—8.
22. Safardi J.A., Elmeti C.A. T4 endonuclease V: review and application to dermatology. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2008; 8(6): 829—38.
23. Щепляков Д.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Шмаров М.М., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2010; 3: 28—37.
24. Messegue F., Serra-Guillen C., Echeverria B., Requena C., Sanmartin O., Llombart B. et al. A pilot study of clinical efficacy of imiquimod and cryotherapy for the treatment of basal cell carcinoma with incomplete response to imiquimod. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26(7): 879—81.
25. Osiecka B., Jurczyszyn K., Ziolkowski P. The application of Levulan-based photodynamic therapy with imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma. *Med. Sci. Monit.* 2012; 18(2): 15—9.
26. Requena C., Messegue F., Llombart B., Serra-Guillén C., Guillén C. Facial extensive recurrent basal cell carcinoma: successful treatment with photodynamic therapy and imiquimod 5% cream. *Int. J. Dermatol.* 2012; 51(4): 451—4.
27. Van der Geer S., Martens J., van Roij J., Brand E., Ostertag J.U., Verhaegh M.E. et al. Imiquimod 5% cream as pretreatment of Mohs micrographic surgery for nodular basal cell carcinoma in the face: a prospective randomized controlled study. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167(1): 110—5.
28. Xiu-Li Wang, Hong-Wei Wang, Zheng Huang. Combination of photodynamic therapy and immunotherapy. *Biophotonics and Immune Responses III. Proc. SPIE.* 2008; Vol. 6857: 685704—7.
29. Xiu-Li Wang, Hong-Wei Wang, Ming-Xia Guo, Zheng Huang. Combination of immunotherapy and photodynamic therapy in the treatment of Bowenoid papulosis. *Photodiag. Photodyn. Ther.* 2007; Vol. 5: 88—93.
30. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Новая лазерная технология в медицине — фотодинамическая терапия. *Анналы хирургии.* 2003; 2: 16—20.
31. Рябов М.В., Странадко Е.Ф. Лечение базально-клеточного рака кожи методом фотодинамической терапии. Российский биотерапевтический журнал. 2004; 2: 56—7.
32. Mitropoulos P., Norman R. Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome): updated review of minimally invasive treatments. *J. Cutis. South Korea.* 2008; 81(1): 53—60.
33. Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: Пособие для врачей. Тверь: Губернская медицина; 2002.
34. Stranadko E.Ph., Lobakov A.I., Riabov M.V., Ibragimov T.M. Photodynamic therapy for papilla of Vater cancer and common bile duct cancer. *Photodiag. Photodyn. Ther.* 2008; 5(1): 88.
35. Stranadko E.Ph., Titova V.A., Riabov M.V., Petrovsky V.Yu. Photodynamic therapy of squamous-cellular cancer of head and neck. *Photodiag. Photodyn. Ther.* 2008; 5 (Suppl. 1): 18.
36. Stranadko E.Ph., Purtskhvanidze V.A., Radaev A.A. Photodynamic therapy for skin cancer with chlorine derivatives under the outpatient conditions. *Photodiag. Photodyn. Ther.* 2008; 5(Suppl. 1): 24.
37. Stranadko E.Ph., Titova V.A., Riabov M.V., Petrovsky V.Yu. Photodynamic therapy as an optimal technique for treating lower lip cancer. *Photodiag Photodyn. Ther.* 2010; 7(Suppl. 1): 18.
38. Stranadko E.Ph. Photodynamic therapy of the most aggressive forms of malignant neoplasms. *Proceedings of the III International Symposium «Topical problems of biophotonics».* St.-Petersburg-Nizhny Novgorod, Russia. 2011: 336—8.
39. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи различных локализаций: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2007.
40. Странадко Е. Ф., Коробоев У.М., Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей. *Хирургия.* 2000; 9: 67—70.
41. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Современные возможности и перспективы эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей. Российский онкологический журнал. 1998; 4: 4—12.
42. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей. Краткий очерк развития и опыт клинического применения в России. Российский химический журнал. 1998; 5: 5—9.
43. Stranadko E.Ph., Skobelkin O.K., Litwin G.D., Astrakhankina T.A. Clinical photodynamic therapy of malignant neoplasms. In: Brault D., Jori G., Moan J., Ehrenberg B., eds. *Photodynamic therapy of cancer II.* Benjamin Ehrenberg Published: Proc. SPIE 2325. 1995: 240—6.
44. Stranadko E.Ph., Skobelkin O.K. Our experience of PDT of cancer with two russian produced photosensitizers. In: Dougherty Th. J., ed. *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IV.* Vol. 2392. Proc. SPIE. 1995: 93—105.
45. Stranadko E.Ph., Skobelkin O.K., Litwin G.D., Astrakhankina T.A. Photodynamic therapy of human malignant tumors: a comparative study between photogem and tetrasulfonated aluminium phthalocyanine. In: Ehrenberg B., Jori G., Moan J., eds. *Photochemotherapy: photodynamic therapy and other modalities.* Proc. SPIE 2625. 1995: 440—8.
46. Stranadko E.Ph., Garbusov M.I., Markitchev N.A., Riabov M.V. Photodynamic therapy of recurrent tumors of oropharyngeal area as an out-patient procedure. In: Berg K., Ehrenberg B., Zvi Malik, Moan J., Katzir A., eds. *Photochemotherapy: Photodynamic therapy and other modalities III.* Proc. SPIE 3191. 1997: 237—42.
47. Babilas P., Landthaler M., Szeimies R.M. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur. J. Dermatol.* 2006; 16(4): 340—8.

48. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф. Изучение фармакокинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи. Лазерная медицина. 2011; 1: 33—7.
49. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Садовская М.В., Рябов М.В. Опыт применения фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи различных локализаций с фотосенсибилизатором фотодитазин. Российский биотерапевтический журнал. 2009; 2: 31—32.
50. Гейниц А.В., Странадко Е.Ф. Возможности фотодинамической терапии с фотодитазин в онкологии. Российский биотерапевтический журнал. 2009; 2: 31—32.
51. Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск; 2005.
52. Странадко Е.Ф., Армичев А.В., Гейниц А.В. Источники света для фотодинамической терапии. Лазерная медицина. 2011; 3: 63—9.
53. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фосканом. Российские медицинские вести. 2009; 1: 62—8.
54. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазин. Российский биотерапевтический журнал. 2008; 4: 7—11.
55. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом «Фотолон»: опыт применения и оптимизация параметров. Лазерная медицина. 2006; 2: 4—10.
56. Strnadko E.Ph., Purtskhvanidze V.A., Radaev A.A. Photodynamic therapy for skin cancer with chlorine derivatives under the outpatient conditions. Photodiag. Photodyn. Ther. 2008; 5(Suppl. 1): 24.
57. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Ворожцов Г.Н., Мионов А.Ф., Н.А. Маркичев, М.В. Рябов. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии. Российский онкологический журнал. 1999; 4: 13—8.
58. Smucler R., Vlk M. Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. J. Lasers Surg. Med. 2008; 40(2): 153—8.
59. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989.
60. Hurlimann A.F., Hanggi G., Panizzon R.G. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using topical 5-aminolevulini acid in a nanocolloid lotion. Dermatol. 1998; 197(3): 248—54.

Поступила 12.06.13

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.514-036.12-092:612.017.1

Хроническая крапивница как аутоиммунное заболевание

П.В. Колхир¹, О.Ю. Олисова², Н.Г. Кочергин^{1, 2}, Д.В. Игнатъев³

¹Научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов (зав. — проф. Н.Г. Кочергин) Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ²кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ³кожно-венерологическое отделение клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (дир. — проф. О.Ю. Олисова) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Обзор литературы посвящен особенностям патогенеза аутоиммунной крапивницы и истории ее выделения как отдельной формы заболевания. Приведенные данные позволят улучшить информированность специалистов об аутоиммунной крапивнице и оптимизировать ее диагностику и лечение. Различные аутоиммунные заболевания могут проявляться симптомами хронической крапивницы, с другой стороны, сама крапивница имеет аутоиммунную основу в 30—40% случаев. При этом считается, что заболевание связано с наличием аутоантител — анти-FcεRI и реже анти-IgE. Важно дифференцировать аутоиммунную крапивницу от других форм заболевания путем проведения теста с внутрикожным введением аутологичной сыворотки и исследований in vitro. Для нее характерны более тяжелое и длительное течение и устойчивость к лечению антигистаминными препаратами. Во многих случаях диагноз аутоиммунной крапивницы позволяет не осуществлять дальнейшие исследования для поиска причины заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунная крапивница, история, патогенез, хроническая крапивница, тест с аутологичной сывороткой

Сведения об авторах:

Колхир Павел Владимирович — кандидат мед. наук, старший научный сотрудник (arthate@yandex.ru); Олисова Ольга Юрьевна — доктор мед. наук, профессор; Кочергин Николай Георгиевич — доктор мед. наук, профессор; Игнатъев Дмитрий Владимирович — врач.