

УДК 616-006

DOI: 10.14427/jipai.2020.1.12

Иммунотерапия эпителиальных опухолей кожи

З.Б. Маршани, Е.В. Свечникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Immunotherapy of epithelial skin tumors

Z.B. Marshani, E.V. Svechnikova

Federal state budgetary institution "Polyclinic №1" of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Аннотация

Эпителиальные неоплазии кожи составляют более 60% всех опухолей. В последнее время во всем мире отмечается рост заболеваемости как доброкачественными, так и злокачественными эпителиальными опухолями кожи, так в РФ в структуре заболеваемости эпителиальные раки составляют 14,6% среди женского населения и 10,0% среди мужского. В связи с этим вопрос лечения данных новообразований является актуальным и требует применения современных эффективных методов терапии. Статья носит обзорный характер, в ней освещены данные об использовании препаратов интерферонов и их индукторов в лечении эпителиальных неоплазий кожи.

Ключевые слова

Эпителиальные опухоли кожи, иммунотерапия, интерфероны, индукторы интерферонов, имихимод

Эпителиальные опухоли кожи или, по гистологической классификации опухолей кожи ВОЗ (2006), «опухоль из кератиноцитов» - новообразование, берущее начало из кератиноцитов эпидермиса и придатков кожи [1]. Настоящая группа весьма гетерогенна по клиническим проявлениям и представлена доброкачественными, предраковыми и злокачественными образованиями [2]. В настоящее время роль врачей дерматологов в определении тактики лечения новообразований кожи существенно возросла. Это обусловлено, прежде всего, достоверным ростом числа этих заболеваний [2-4]. Эпителиальные новообразования кожи составляют более 60% всех опухолей, при этом доля потенциально опасных предраковых поражений достигает 30%, а истинных злока-

Summary

Epithelial neoplasms of the skin comprise more than 60% of all tumors. Nowadays there is a tendency for the increase of the incidence of both benign and malignant epithelial skin tumors all over the world, and in Russia epithelial cancers account for 14.6% of the female population and 10.0% of the male population in the structure of morbidity. In this regard, the issue of treatment of these tumors is relevant and requires the use of modern effective methods of therapy. The article is a review which highlights the data on the use of interferon preparations and their inducers in the treatment of epithelial neoplasms of the skin.

Keywords

Epithelial skin tumors, immunotherapy, interferon, interferon inducers, imiquimod

чественных опухолей – более 10% [2, 5, 6]. Особое внимание следует обратить на то, что по данным медицинской статистики отмечается устойчивая динамика роста числа как доброкачественных, так и злокачественных новообразований кожи [5, 7]. Существенно возросла и летальность от немеланомного рака кожи (НМРК), в структуре которого большую часть занимают базалиома и плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) [8-10]. Высокая распространенность НМРК в 18-20 раз большая по сравнению с меланомой делает данную проблему весьма актуальной [9, 11]. В большинстве стран НМРК является наиболее распространенным злокачественным новообразованием [10, 12]. Так в Российской Федерации злокачественные эпителиальные опухоли кожи

остаются одной из ведущих неоплазий (12,0 %) [5]. В структуре заболеваемости эпителиальные раки находятся на 2-м месте (14,6%) среди женского населения и на 3-м месте (10,0 %) среди мужского [5]. Наиболее высока заболеваемость в регионах с высокой солнечной инсоляцией [2, 10]. В Австралии с 1985 по 2002 г. рост заболеваемости плоскоклеточным раком кожи составил 133%, а базалиомой – 35% [11, 13]. Согласно последним данным, в Германии около 180 000 человек в год заболевают НМРК, и ежегодно развивается около 1,7 миллиона новых случаев актинического кератоза [7, 10]. Число новых случаев НМРК в Великобритании составляет не менее 134000, в Швейцарии – 15000, в Австралии – достигает 1 миллиона и оценивается в 3,3 миллиона в США [10, 14-17]. Ежегодно 450 австралийцев умирают от этого заболевания [18, 19]. Вместе с тем существует консенсус в отношении того, что в большинстве стран заболеваемость НМРК значительно возрастает и что, например, к 2030 году она удвоится в Германии [7].

Экспериментальные, эпидемиологические и демографические исследования свидетельствуют о важном значении провоцирующих факторов в развитии эпителиальных опухолей кожи, к которым относят: вирусы папилломы человека (ВПЧ) (обуславливают примерно 10% различных форм рака у мужчин и 20% - у женщин), травмы поверхности кожи; воздействие химических веществ; ионизирующее излучение; ультрафиолетовое излучение (УФИ) [2,5 20-26]. Именно из-за канцерогенного воздействия ультрафиолетовой части спектра солнечного излучения данные опухоли чаще располагаются на открытых участках кожи (волосистая часть головы, лицо, нижняя губа, шея, тыл кистей) [15, 21, 22, 27]. Также следует отметить, что риск развития предраковых и злокачественных новообразований кожи повышается в пожилом возрасте, при наличии иммунных и генетических нарушений [3, 4, 6, 26-30]. Особенно высок риск развития данных заболеваний у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), при иммуносупрессии после трансплантации органов [15, 21, 31-33]. Так после 20 лет после пересадки почки риск появления актинического кератоза (АК) составляет 40-60%, а НМРК – 70% [31].

Если говорить о прогнозе для жизни, то при базально-клеточном раке кожи (БКРК) он обычно хороший, ввиду того, что опухоль не метастазирует или метастазирует крайне редко [11]. Но несмотря на это, при отсутствии лечения, опухоль может приобретать инвазивный ха-

рактер, прорастать в жизненно важные органы, вызывая дисфункцию в вовлеченных участках [11, 35]. Из-за возможности метастазирования, прогноз для жизни при ПКРК хуже, чем при базалиоме [11, 21]. Тем самым важным аспектом его профилактики является своевременное и качественное лечение предраковых поражений (актинического кератоза, атипичной кератоакантомы и других) [11]. Так, например, данные о развитии плоскоклеточной карциномы из актинического кератоза широко варьируют и составляют 0-0,53% в год [36]. Поскольку у большинства пациентов имеется большое количество участков с актиническим кератозом, риск появления, по крайней мере, одного очага с плоскоклеточным раком в течение 10 лет оценивается в 6,1-10% [37]. Что касается атипичных кератоакантом (КА), то они трансформируются в плоскоклеточный рак в 19% случаев [38-40]. Болезнь Боуэна, являющаяся плоскоклеточным раком *in situ*, трансформируется в инвазивный плоскоклеточный рак в 5-11% случаев, метастазы, развивающиеся при инвазии дермы, выявляются примерно в 18% случаев, а летальный исход наступает в 10% случаев [41-43]. Удивительно, но существуют данные о трансформации в болезнь Боуэна или ПКРК доброкачественных новообразований, представляющих собой, как правило, только косметическую проблему. Так к ним относят широко распространенные среди населения вульгарные бородавки (частота их у взрослых – 7-12%, у детей школьного возраста 10-20%), трансформация которых происходит при иммуносупрессии [44-48]. Таким образом, использование современных методов лечения всех эпителиальных неоплазий кожи жизненно важно для снижения заболеваемости и смертности, связанных с НМРК.

Столетия назад были созданы первые точные клинические описания НМРК, для которого использовался исторический термин «*noli me tangere*» (лат.: не трогайте меня), согласно которому данные новообразования ни в коем случае нельзя было трогать или лечить [10]. Но с совершенствованием технического прогресса подход к данной проблеме изменился, в настоящее время золотым стандартом лечения НМРК является хирургическая эксцизия [10, 21, 49-51]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что более новые (нехирургические) методы лечения могут эффективно использоваться в качестве монотерапии или в качестве адъювантной терапии немеланомных раков, предраковых поражений [10, 51]. Кроме того, они успешно используются

в лечение доброкачественных эпителиальных неоплазий [10].

Эпителиальные неоплазии кожи, локализуясь, чаще всего, на открытых участках тела, могут восприниматься пациентами очень болезненно ввиду возможных нежелательных косметических дефектов [51]. Нехирургические варианты лечения чаще дают приемлемые результаты в косметическом отношении, а также подойдут для пациентов, которые отказываются от операции или просто не могут перенести хирургическую процедуру [51].

Учитывая роль иммунных механизмов в развитии эпителиальных опухолей и наличие данных об ассоциации их с папилломовирусной инфекцией, а также эстетические пожелания со стороны пациентов, целесообразно использование препаратов с соответствующей патогенетической направленностью, высокой эффективностью, малой травматичностью, дающих при этом хорошие косметические результаты. Таким критериям отвечают препараты интерферонов (ИФН) и их индукторы [5].

Система интерферонов. Общие положения

Интерфероны – группа сложных сигнальных межклеточных белков, обладающих противовирусным, противомикробным, антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами [52]. В 1957 году английские ученые А. Isaacs и J. Lindenman при изучении принципа вирусной интерференции, совершили одно из важнейших открытий прошлого века – открытие интерферонов [53, 54]. Они обнаружили, что заражение клеток одним вирусом какое-то время препятствует заражению дополнительными вирусами и что клетки, инфицированные вирусом, высвобождают что-то в своей среде, в результате чего среда приобретает противовирусную активность [53]. Кроме того, если обогащенная среда была добавлена в другую группу клеток, эта вторая культура клеток становилась устойчивой к вирусной инфекции [53]. Именно данный защитный субстрат они и назвали интерфероном [53]. Первоначальные исследования были направлены на изучение его молекулярной структуры и противовирусной активности [53]. Позже стало известно, что ИФН появляются вскоре после того, как клетки подвергаются воздействию вирусного индуктора [53, 54]. Вирусное ингибирующее действие интерферона происходит перед образованием специфических антител и клеточно-опосредованных иммунных реакций

[53, 54]. Данная противовирусная активность является вирус-неспецифичной [53, 54]. Это означает, что интерферон, индуцированный одним вирусом оказывает противовирусное действие, направленное на все известные вирусы [53, 54, 55]. Это неспецифическая вирусная резистенция развивается путем взаимодействия интерферона с клетками, а не с зараженными вирусами частицами [53, 54]. Не смотря на то, что активность интерферонов является вирус-неспецифичной, она, как правило, видоспецифична; это означает, что ИФН, синтезированные клетками животного определенного вида, проявляют противовирусную активность в клетках животных только этого вида [55, 56].

В 1961 году J.Gresser и соавт. впервые доказали, что человеческие лейкоциты продуцируют интерферон [57]. Последующие исследования *in vivo* показали, что макрофаги, полученные из моноцитов человека, продуцируют интерферон I типа после воздействия вируса [58]. В настоящее время установлено, что эти ИФН продуцируются Т- и В-лимфоцитами, моноцитами и фибробластами [55, 59]. Исходя из вышеуказанных свойств, терапевтический потенциал интерферона при вирусных заболеваниях очевиден. На основании антигенной специфичности, выделяют следующие типы ИФН: альфа-интерферон (IFN- α), раннее именуемый человеческим лейкоцитарным интерфероном (HLI); бета-интерферон (IFN- β), раннее - интерферон фибробластов человека (HFI); гамма-интерферон (IFN- γ), ранее – иммунный интерферон человека (НИ) [60]. Альфа и бета интерфероны относятся к интерферонам I типа, продуцируются всеми ядерными клетками в ответ на внедрение чужеродной генетической информации в виде молекул ДНК и РНК [55, 60, 61]. Гамма-интерферон относят ко II типу, продуцируется активированными Т-лимфоцитами и Т-киллерами [62]. В зависимости от способа производства выделяют интерферон натуральный – нИФН и рекомбинатный рИФН [63].

Помимо противовирусной активности, интерфероны обладают рядом других эффектов [55, 64]. Так в настоящее время показано, что ИФН альфа и ИФН бета участвуют в подавлении таких патогенов, как *Chlamidia psitacci*, *Mycobacterium avium*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania tropica* и *Candida albicans* [55]. Также они способны индуцировать молекулы МНС I класса и активацию цитотоксичности НК(натуральные киллеры) -клеток, ингибировать экспрессию интерлейкина(ИЛ)-12, регулируя активность НК-клеток, позитивно и негативно контролировать

экспрессию ИФН гамма и способствовать созреванию и активации дендритных клеток (ДК) [65]. Следовательно, являются необходимыми для нормальной дифференцировки и функционирования ДК и при дефекте продукции могут определять некоторые изменения фенотипа и активности ДК, характерные для онкологических больных [65]. Кроме того ИФН альфа является антагонистом ангиогенных цитокинов, фактора роста фибробластов и ИЛ-8, с чем может быть связано подавление роста ряда опухолей и процессов метастазирования [63].

Таким образом, в арсенале интерферонотерапии имеются антипролиферативный, противомикробный, противовирусный, иммуномодулирующий и антиангиогенный эффекты. Именно они и обуславливают широкое применение ИФН в клинической практике, а именно, в лечении острых и хронических вирусных гепатитов; некоторых бактериальных заболеваний, устойчивых к противомикробной терапии, в частности туберкулеза; в лечении множества типов злокачественных новообразований, таких как: БКР, ПКР, меланома, лимфомы, саркома Капоши (иммуносупрессивный тип), гемобластозы, гемангиомы центральной нервной системы, рак почки, поверхностный рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак предстательной железы, опухоли поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак и другие [55, 66]. Кроме того, мощный иммуномоделирующий потенциал ИФН альфа позволяет применять его для лечения целого ряда соматических расстройств, таких как: ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехчета, бронхиальная астма, атопический дерматит, макулярная дегенерация, глаукома, болезнь Альцгеймера, неспецифический язвенный колит и другие [55]. Применение ИФН в дерматоонкологии обусловлено в первую очередь их противоопухолевым и иммуномодулирующим эффектами. Противоопухолевый эффект препаратов интерферона, как было описано при лечении базалиом и меланом кожи, обусловлен лизирующим воздействием на опухолевые клетки, антипролиферативным действием, нормализацией адгезивных взаимодействий, цитостатическим эффектом и модуляцией ряда онкогенов, а также активацией системы комплемента, клеток-киллеров, тканевых макрофагов [38, 67].

Индукторы интерферонов

Идея «эндогенной интерферонизации» возникла сразу после того, как было доказано при-

сутствие генов ИФН практически во всех клетках организма [63, 68, 69]. В дальнейшем было доказано, что применение индукторов интерферонов (ИИ) не уступает интерферонотерапии и может являться полноценной заменой препаратов ИФН. Эти препараты «включают» синтез эндогенного ИФН, что в сущности является одной из самых ранних реакций врожденного иммунитета [63]. На данный момент известно, что способность индуцировать интерфероны свойственна весьма пестрому семейству высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений [63, 68]. Такой способностью обладают практически все известные вирусы, многие микроорганизмы (бактерии, риккетсии, микоплазмы, хламидии), природные полифенолы и очень широкий круг синтетических соединений [63, 68].

ИИ обладают рядом преимуществ перед экзогенными ИФН [68]. Так при использовании индукторов синтезируется собственный ИФН, который в отличие от широко используемых рекомбинантных ИФН, не обладает антигенностью [68]. Кроме того, ИФН стимулирует неспецифическую цитотоксичность иммунцитов и вызывает экспрессию молекул HLA в популяциях клеток, не экспрессирующих эти антигены. Это может стать причиной усугубления аутоиммунного ответа организма, что исключено при применении ИИ, поскольку синтез ИФН сбалансирован и обеспечивается механизмами, надежно защищающими организм от избытка ИФН [68]. Также однократное введение ИИ обеспечивает длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, когда как экзогенные ИФН для достижения подобных концентраций требуют многократного введения больших доз [68]. Некоторые ИИ обладают уникальной способностью «включать» ИФН в определенных популяциях клеток, что в ряде случаев может служить преимуществом перед поликлональной стимуляцией иммунцитов препаратами интерферонов [68]. Кроме того, в отличие от коммерческих препаратов ИФН при применении ИИ в редких случаях развиваются побочные эффекты, среди которых отмечают повышение температуры тела, ломоту в суставах, иногда – диспепсические расстройства, понижение артериального давления, изменения в периферической крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) [70].

За рубежом обнадеживающие результаты получены при лечении некоторых эпителиальных неоплазий кожи местным иммуностропным препаратом – кремом имихимод.

Имихимод

В 1987 г. двумя французскими исследователями – J.D. André и J.M. Lagan было получено и охарактеризовано химическое соединение, представляющее собой производного имидазола, в частности имидазолхинолинамина [52]. Это вещество получило название имихимод [52]. Имихимод – член нового класса модификаторов иммунного ответа, стимулирует иммунный ответ индукцией, синтезом и высвобождением цитокинов [21, 71]. Последние исследования показали, что клетки иммунного ответа распознают патогены с помощью специальных рецепторов распознавания на поверхности иммунных клеток [52, 72]. Эти рецепторы были названы толл-подобными (Toll-like receptor) — TLR [52, 72, 73]. В настоящее время известно, что имихимод индуцирует цитокины путем активации одного из подтипов этих рецепторов – TLR-7 [74, 75]. Его стимуляция приводит к активации сигнального каскада, который рекрутирует протеинкиназы и транскрипционные факторы, в конечном счете увеличивается ответная реакция как врожденного (за счет продукции IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) так и приобретенного иммунитета (ИФН альфа, ИФН гамма, IL-12) [21, 74, 67-79]. Кроме того, имихимод стимулирует TNF- α , в результате чего происходит выработка ИФН гамма, который, в свою очередь, может активировать цитостатические Т-лимфоциты [80]. Эти клетки обеспечивают долгосрочную память и могут участвовать в защите от раннее внедренных вирусов или опухолевых клеток [80]. Дополнительным эффектом имихимода является его активация клеток Лангерганса: он способствует их миграции в регионарный лимфатический узел, что потенциально усиливают представление антигена Т-клеткам [80-82]. Вместе с тем имихимод стимулирует НК-клетки и увеличивает количество В-клеток в очагах поражения кожи [83]. В исследованиях на животных препарат проявляет как противовирусную, так и противоопухолевую активность [84, 85]. Именно ввиду иммуномоделирующих и антиопухолевых свойств, имихимод был зарегистрирован американским агентством FDA для применения при аногенитальных бородавках, базально-клеточной карциноме, актиническом кератозе и плоскоклеточном раке [52, 86].

В настоящее время имихимод в виде крема 5% (Aldara); 3,75% и 2,5% (Zyclara) разрешен к клиническому применению в США, Евросоюзе, Канаде, Австралии и других странах [21, 52, 86]. В Российской Федерации воспроизведенный аналог имихимода 5% крема зарегистрирован

под названием Вартоцид и разрешен только для местного лечения наружных аногенитальных бородавок у взрослых [52]. Также с этой целью разрешен воспроизведенный индийский аналог – кераворт крем [52].

Иммунотерапия кератоакантом

Кератоакантома (КА) (сальный моллюск, роговой моллюск, псевдоканцероматозный моллюск, веррукома эпителиоподобная Гужеро) – быстрорастущая доброкачественная эпителиальная опухоль с циклическим течением и спонтанной инволюцией [87]. Клинически выделяют типичную (кратерообразную, моллюсковидную) и атипичную КА последняя включает 12 подтипов, среди которых чаще встречаются гигантская и стойкая КА [1]. Макроскопически КА представляет собой возвышающийся над уровнем кожи куполообразный узел с четкими границами [1].

В 1989 году L.Wickramasinghte и соавт. впервые описывают успешное лечение КА интерфероном альфа-2а [88]. Позже J.J.Grob и соавт. сообщают об успешном лечении гигантских КА, обработанных интерфероном альфа-2а. В данном исследовании регресс опухоли наступал в 5 случаях из 6 в сроки от 3 до 7 недель с превосходными косметическими результатами [89]. Кроме того из побочных эффектов, описанных авторами, отмечалась только боль во время инъекций [89]. B.Somlai и соавт. сообщают об успешном внутриочаговом и околоочаговом применении интерферона альфа-2а также в терапии гигантских КА, регресс которых наступал через 6-15 недель после лечения [90]. Chang-Keun и соавт. описывают применение внутриочагового ИФН альфа-2b в лечении 4 случаев гигантских КА у пациентов (средний возраст: 67 лет) на коже губы (n=2), шеи (n=1), щеки (n=1) [87]. Все поражения разрешались полностью через 5-7 недель после лечения с приемлемыми косметическими результатами в виде возникновения незначительных рубцов [87]. Среди побочных явлений отмечались только умеренная лихорадка и озноб после инъекции, возникшие у двух пациентов и купировавшиеся приемом ацетаминофена [87]. Что касается местных нежелательных эффектов, то они включали только боль во время инъекций [87]. Ж.С. Кунцевич и соавт. также демонстрируют успешное применение внутриочагового ИФН альфа-2b (по 1,0 млн МЕ/сут ежедневно, на курс №10) у 24 пациентов в лечении КА с различными клиническими формами, среди которых: стойкие КА, гигантские КА, КА в форме кожного рога, центробежные КА, рецидивные КА, грибовидная

КА, мультинодулярная КА [38]. Лечение в каждом случае сопровождалось клиническим выздоровлением, которое наступило в сроки от 3 до 7 недель, лишь в одном случае эффект от лечения отсутствовал, что потребовало радикального хирургического иссечения озлокачествившейся КА [38]. Авторы отмечают, что в 14 случаях выздоровление наступило без признаков атрофии, в 9 случаях оставался рубец или участок рубцовой атрофии, которые были вполне приемлемыми в косметическом отношении [38]. Кроме того, отмечалась положительная динамика роста уровня ИФН альфа и ИФН гамма крови, ликвидировавшая их дефицит, выявленный до терапии [38]. Побочные явления были незначительными: у всех больных в первые сутки возникала субфебрильная температура, местно – гиперемии в местах введения препарата [38]. V. Di Lernia и соавт. сообщают о двух случаях КА лица, обработанных имихимодом 5% кремом [91]. Пациенты были успешно очищены от КА в течение 8 недель после лечения, кроме того рецидивы в течение 1 года наблюдения отсутствовали [91]. Н.С. Jeon и соавт. также демонстрируют успешное применение в терапии КА (n=4) имихимода 5% крема, применяемого 3-4 раза в неделю [92]. Очевидное улучшение наблюдалось через 4-6 недель применения, и регресс опухоли - через 9-11 недель [92]. На месте бывших новообразований отмечались рубцы [92]. Другое исследование применения имихимода 5% крема в терапии солитарной КА верхней губы демонстрирует схожие сроки регресса опухоли, с отсутствием рецидивов в течение 12 месяцев наблюдения [93].

Иммунотерапия бородавчатых поражений кожи

В группу бородавчатых поражений кожи, включены новообразования кожи и слизистых оболочек, возникающие в результате инфицирования кератиноцитов ВПЧ, которых в настоящее время насчитывают около 200 типов [94]. С кожным типом ВПЧ ассоциируются вульгарные, ладонно-подошвенные, плоские бородавки, бородавки мясников, верруциформная эпидермоисплазия Левандовского-Лютца [1]. Слизистые типы ВПЧ (25 типов) вызывают поражения половых органов и респираторного тракта, которые чаще всего проявляются субклинически [1]. Остроконечные кондиломы, а также кондилома Бушке-Лвенштейна обусловлены ВПЧ низкого онкогенного риска [1].

Самым частым заболеванием, вызываемым ВПЧ, являются вульгарные (простые) бородавки

[95]. Их доля в структуре бородавчатых поражений кожи – 71% [1]. Клинически простая бородавка представляет собой гиперкератотическую эпидермальную папулу округлого или полигонального очертания [1].

Бородавки, как правило, регрессируют самостоятельно в сроки от 1 до 2 лет, при существовании свыше указанного срока их необходимо удалять [44]. При резистентности бородавок к наружным методам лечения, а также в случае их рецидивирования, возможно внутриочаговое применение интерферона [44]. По данным С.С. Kwok и соавт. эффективность ИФН-альфа при резистентных ладонно-подошвенных бородавках составляет 33-66% [96]. Другое исследование отображает более эффективное применение высоких доз ИФН (не менее 10,0 млн МЕ/нед), чем низких доз (до 3,0 млн МЕ/нед). Так в первом случае регресс ладонно-подошвенных бородавок в течение 24 недель наблюдался у 50-60% больных [97]. А.В. Aksakal и соавт. описывают успешное применение ИФН альфа-2а при однократном введении (доза 4,5 млн МЕ) в терапии солитарной подошвенной бородавки, регресс которой (в течение 12 месяцев наблюдения) наступил у 42% больных, а значительное уменьшение – у 18% [98]. Г.Э. Баграмова и соавт. демонстрируют опыт внутриочагового применения ИФН альфа-2b (по 2,0 млн МЕ в очаг через день, на курс – 18,0 млн МЕ) в лечении 12 больных с рецидивирующими бородавками, среди которых: вульгарные (у 8 пациентов), подошвенные (у 4) [44]. Через 2 месяца после окончания терапии регресс подошвенных и множественных вульгарных бородавок наблюдался у 100% больных, при этом у 10 (83,3%) пациентов бородавки полностью регрессировали с отсутствием каких-либо косметических дефектов [44]. У 2 пациентов отмечался регресс большинства очагов (16,7%), однако на тыле кистей сохранялось по 2 бородавки, ввиду чего им была проведена криодиструкция [44]. В течение 12 месяцев наблюдения рецидивы отсутствовали [44].

Существуют данные о применении интерферонов в терапии остроконечных кондилом, так эффективность внутриочагового ИФН альфа-2b, применяемого 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель составила 36% [99]. R.C Reichman и соавт. описывают внутриочаговое применение трех типов ИФН: альфа-2b,-n1, и бета в терапии остроконечных кондилом, которые регрессировали в 47% случаев [100]. Авторы отмечают отсутствие различий в частоте ответа среди разных групп интерферона [100]. Внутриочаговое введение хорошо переносилось пациентами,

однако наблюдалась кратковременная боль при инъекции [100]. В другом исследовании, при введении ИФН альфа в зону бородавки полное удаление достигалось в 63% случаев, а частота рецидивов составляла 0-36% [101]. В исследование J. Aganu и соавт. у 16 пациентов с генитальными бородавками при применении имихимода отмечалось сокращение зоны роста бородавок (более 75%), что в группе плацебо наблюдалось только у одного из трех больных [102]. M.L. Diamonds и соавт. обобщили результаты четырех клинических исследований применения имихимода 5% крема в терапии аногенитальных бородавок, так группа пациентов (1362 человека), получавших препарат в виде аппликаций на бородавки 3 раза/неделю в течение 8-16 недель, показала полное излечение в 75% случаев у женщин, в 59% - у мужчин [103]. Рецидивы при трехмесячном наблюдении отмечались в 8-19% случаев [103]. В международном открытом многоцентровом исследовании (943 пациента из 114 клиник) при применении имихимода 5% крема 3 раза/неделю в течение 16 недель, полное очищение от бородавок наблюдали примерно у 48% больных [104]. Количество рецидивов в течение последующих 6 месяцев составило 25% [104]. Это исследование также показало лучшие клинические результаты у женщин (65% разрешения) по сравнению с мужчинами (44%) [104].

Иммунотерапия актинического кератоза

Актинический кератоз (АК) (солнечный кератоз, старческий кератоз, сенильный кератоз) – локальная внутриэпидермальная атипия кератиноцитов разной степени выраженности, обусловленная воздействием солнечных лучей [105,106]. Нередко АК рассматривают, как ПКР *in situ*. Клинически выделяют формы АК: эритематозную; кератотическую (папулезную); бородавчатую (папилломатозную); роговую; пигментную [105]. Кроме того, имеются атипичные варианты заболевания, в частности распространяющийся и пролиферативный [105]. Клинически типичный АК проявляется бессимптомным или болезненным пятном розовой, красной или коричневой окраски, менее одного сантиметра в диаметре, покрытым жесткими ороговевшими чешуйками [107].

За рубежом имихимод 5% крем используется для лечения АК на коже волосистой части головы и лица 2 раза в неделю в течение 16 недель [108]. С этой же целью применяется имихимод 3,75% крем однократно на ночь в течение 2 недель, с дальнейшим двухнедельным перерывом

и повтором курса [108]. Несмотря на преимущество в виде более короткой продолжительности лечения, имихимод 3,75% крем демонстрирует меньшую эффективность, чем имихимод 5% крем [109]. Так полное излечение при использовании имихимода 5% крема два раза в неделю наблюдается чаще, чем при использовании имихимода 3,75% крема ежедневно в течение 8 недель и составляет 45% и 35%, соответственно [110,111]. При использовании имихимода 5% крема три раза в неделю в течение 16 недель полное излечение увеличивается до 57% [112]. Среди побочных эффектов отмечают местную гиперемию, редко – гриппоподобные явления, лимфаденопатию [113]. В другом исследовании полное клиническое излечение при применении имихимода 5% крема составило 45-55%, в группе плацебо этот показатель составлял 2-3% [114]. В некоторых австралийских когортах показатель регрессии АК мог достигать 70% [115]. В исследовании J.L. Jorizzo и соавт. оценивалась эффективность криотерапии в лечении АК, которая показала более высокие результаты излечения при сочетанном применении с имихимодом (75%), чем при использовании в моноформе (29,8%) [116]. В исследовании J.V. Akitoshi и соавт. продемонстрировано эффективное применение имихимода 5% крема в терапии различных форм АК, так показатели полной ремиссии у пациентов составили 85,4% и 46,2% для эритематозного и кератотического типов, соответственно [117].

Иммунотерапия базалиомы

Базалиома (базальноклеточная карцинома, базальноклеточная эпителиома) – наиболее частый рак кожи, состоящий из базалоидных клеток, характеризующийся местнодеструктивным ростом и чрезвычайно редким метастазированием [118, 119]. В России БКР составляет 88% от всех злокачественных кожных новообразований [120-122]. Различают четыре основные клинические формы базалиомы: узловую (микронодулярную, реже – макронодулярную), поверхностную, склероподобную и фиброэпителиому Пинкуса [123]. А также более 26 типов морфологических форм БКР, среди которых чаще других встречаются инфильтративная (30,7%), нодулярно-кистозная (24,2%) и поверхностная (13,6%) формы [124, 125]. БКР склонен к многократному рецидивирующему характеру течения, при котором усиливается степень его злокачественного потенциала, что приводит к трансформации в метатипический рак (МТР) кожи [123]. МТР клинически практически не отлича-

ется от базалиом, однако обладает агрессивным течением, быстрым инфильтративным ростом с разрушением подлежащих тканей и потенциалом к метастазированию за счет пула плоскоклеточной дифференцировки эпителиальных клеток, имеющегося в его структуре [123, 126].

Интерферонотерапию в качестве альтернативного метода лечения при базалиомах кожи используют с 80-х годов прошлого века [127]. Наиболее широкое применение в лечении базалиом нашел ИФН альфа [127]. Так препараты ИФН альфа-2а либо -2б применяли путем местного обкалывания опухоли по стандартной методике – 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель в курсовой дозе 13,5 млн МЕ. [127, 128]. При таком подходе выздоровление отмечалось в 81% случаев поверхностной и язвенно-нодулярной форм [127, 129]. Ergan Alpsy и соавт., при изучении 45 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом БКР кожи, демонстрируют эффективность внутриочагового применения ИФН альфа-2а (полный ответ – 66,6%), ИФН альфа-2б (66,6%), а также их комбинации (73,3%) [130]. Среди побочных явлений авторы отмечали у всех пациентов местные кожные реакции во время инъекций, которые носили временный характер и не требовали никакого вмешательства, а также гриппозный синдром почти у каждого пациента, особенно в течение первых двух недель после начала терапии, который контролировался с помощью применения ацетаминофена [130]. У семи пациентов отмечался мягкий зуд во время инъекций, у трех – незначительные диспепсические симптомы, никому не требовалось прекращение терапии, данные побочные реакции начинались в день лечения и обычно продолжались не более 12 часов [130]. У четырех пациентов наблюдалась обратимая лейкопения, у двух - повышение печеночных трансаминаз и тромбоцитопения [130]. Данные явления разрешались самостоятельно уже в течение 10 дней после прекращения терапии [130]. Следует отметить, что другие авторы, напротив, подчеркивают преимущество применения интерферона альфа-2б в терапии БКРК [131]. Так по данным К.Н. Kim и соавт. эффективность ИФН альфа-2б составляла 100%, тогда как таковая интерферона альфа-2а не превышала 83% [131].

Многие авторы обращают внимание на более высокую эффективность интерферонотерапии в стандартных дозах при опухолях небольших размеров (стадии опухоли T1) по сравнению со стадией опухоли T2-T3 [127]. Стандартная разовая доза при диаметре опухоли не более 2 см

составляет 1,5 млн МЕ [127]. Она может быть уменьшена до 1-1,5 млн МЕ на инъекцию, если площадь опухоли менее 1 см² [127]. По данным Е.С. Снарской, для лечения базалиомы в стадии T1N0M0 по схеме 1,5 млн МЕ через день внутриочагово (на курс 13,5 млн МЕ) необходимо 1-2 курса [127]. При лечении очагов площадью более 2 см² стандартная доза увеличивается из расчета 0,5 млн МЕ на каждый последующий см², при плохой переносимости препарата дозу рекомендуется увеличить на 0,25 млн МЕ на см² [127]. В данном случае следует проводить несколько курсов интерферонотерапии, особенно это касается язвенно-нодулярной формы [127]. А.В. Молочков и соавт. описывают применение рекомбинатного интерферона альфа-2б в дозе 2-3 млн МЕ внутриочагово (на курс 18-27 млн МЕ) у 72 больных первичной солитарной базалиомой в стадии T2N0M0. Для излечения которой в 82,9% случаев потребовалось 2 курса интерферонотерапии, 14,3%- 3 курса, 2,8% - 4 курса [127]. Е.С. Снарская и соавт. демонстрируют эффективное применение рекомбинатного интерферона альфа-2б в виде внутритканевых обкалываний опухолевых очагов в дозе 1,5-2,0 млн МЕ через день (на курс 15-20 млн МЕ) в терапии язвенно-нодулярной формы БКР и МТР кожи [132]. Внутритканевые инъекции использовались в сочетании с использованием препарата ИФН альфа-2б в форме суппозиторий в дозе 1 млн МЕ/сутки (на курс 10 млн МЕ) и в форме геля местно в виде аппликаций на очаг [132]. Последствие курса продолжалось в течение 8 недель, после чего оценивался эффект терапии [132]. В случае неполного регресса опухоли, курс повторялся [132]. В исследовании принимали участие 51 пациент, из которых у 39 была диагностирована язвенно-нодулярная форма БКР, у 12 – МТР кожи [132]. Моноинтерферонотерапию получали 25 пациентов с результатами клинического и цитологического выздоровления [132]. В 7 наблюдениях (6БКР+1 МТР) с характеристикой опухоли T1N0M0 (до 1 см) I степени изъязвления, клиническое излечение наступило после одного курса моноинтерферонотерапии [132]. В 18 наблюдениях, в основном, с характеристикой T1N0M0 I-II степеней изъязвления излечение наступило после двух-трех курсов моноинтерферонотерапии [132]. Помимо применения препаратов ИФН, лечение по разработанному плану включало внутримышечное введение проспирина 50-100 мг, на курс – 1,5 – 2 г. [132]. Выздоровление у всех больных наблюдалось после проведения 2-4 курсов лечения, также отмечалась положительная

динамика роста уровня ИФН альфа и ИФН гамма крови, ликвидировавшая их дефицит, выявленный до терапии [132]. Л.П. Королева и соавт. рассматривают эффективность интерферонотерапии в зависимости от способа введения препарата – околоочаговое (перитуморальное) или внутриочаговое введение [133]. Авторы демонстрируют высокую эффективность обоих методов введения в терапии поверхностных форм БКРК и преимущество околоопухолевого введения интерферона альфа-2b в терапии нодулярных форм базалиомы [133]. В исследовании интерферонотерапии базалиом больших размеров, эффективность метода околоочагового введения ИФН в стадии T2N0M0 составила 100% [127]. Хорошие результаты также показывает комплексное применение интерферонотерапии в сочетании с другими методами лечения, что особенно результативно при крупных и рецидивных базалиомах [127]. Так по данным А.Н. Хлебниковой, доля излеченных больных с БКРК в стадии T2N0M0, получавших внутриочаговую интерферонотерапию с последующей криодеструкцией, составила 96,2% и при применении только криотерапии – 60% [134]. В экспериментальном исследовании К.Р. Veutner и соавт. описывают 15 пациентов с БКРК (нодулярные и поверхностные формы), которые получали наружно 5% имихимод крем в четырех разных режимах дозирования на срок до 16 недель [135]. Отмечалось полное разрешение очагов поражения у всех пациентов, получавших терапию два раза в день, один раз в день и три раза в день, в то время как менее частые режимы дозирования были не такими эффективными [136]. В исследовании V.W. Li и соавт. пятидневная аппликация препарата на протяжении 6 недель, по данным гистологических исследований, давала 82% излечения, причем ежедневная аппликация препарата не показала большей эффективности, но при этом чаще отмечались местные побочные реакции [137]. В рандомизированном контролируемом исследовании J.Geisse и соавт. полное излечение и отсутствие рецидивов в течение 12 месяцев при применении имихимода у 185 больных с поверхностной формой БКРК наблюдали в 75% случаев (139/185), когда как в группе плацебо позитивный результат составил 2% (3/179) [138]. R.Marks и соавт. произвели многоцентровое рандомизированное открытое исследование для анализа безопасности и эффективности имихимода 5% крема при применении в течение 6 недель [139]. 99 пациентов были случайно разделены на группы для применения имихимода 5% крема два раза

в день, 1 раз в день, дважды в день 3 раза в неделю, 3 раза в неделю [139]. Однако, после наблюдения троих пациентов, рандомизация в группе, применявшей имихимод 5% крем дважды в день была остановлена, так как эта частота дозирования не была хорошо переносимой [139]. В анализе intention-to-treat (ITT) (анализ результатов исследования исходя из распределения по группам на этапе рандомизации) самый высокий коэффициент очистки составляла группа, наносившая имихимод 5% крем 1 раз в день (88%) [139]. Также отмечалось снижение эффективности лечения, при снижении частоты дозирования [139]. Авторы отмечали появление у пациентов на месте применения крема различных кожных реакций, частота которых, как правило, увеличивалась вместе с увеличением частоты дозирования [139]. Еще одно многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности применения имихимода в терапии БКРК было произведено J.K. Geisse и соавт. 128 пациентов случайным образом были разделены на группы, получавшие в течение 12 недель имихимод 5% крем или плацебо два раза в день, один раз в день, 5 раз или 3 раза в неделю [140]. Через 6 недель после окончания терапии клинически оценивали всю область опухоли, производили хирургическую эксцизию с дальнейшим гистологическим исследованием на предмет наличия остаточного БКРК [140]. Показатели клиранса ITT в группе, получавшей лечение один раз в день (27/31, 87%) и в группе, получавшей лечение 5 раз в неделю (21/26, 81%) были самыми высокими и уменьшались с уменьшением частоты применения [140]. Для всех групп, получавших терапию имихимодом 5% кремом, прогностическая ценность отрицательного результата составляла 100% (38/38) [140]. Все случаи, оцениваемые исследователями клинически, как не имеющие признаков наличия опухоли, были подтверждены результатами гистологических исследований [140]. Прогностическая ценность положительного результата составляла 39% (20/51), что указывало на то, что в 61% случаев, когда клиницисты считали, что опухоль осталась, они ошибались и по данным гистологического исследования признаков опухоли не обнаруживалось [140]. Местные кожные реакции, главным образом, эритема, как правило, зависели от дозы и были по степени тяжести легкими или умеренными [140]. В открытом исследовании, проведенном в Европе, были оценены безопасность и эффективность применения имихимода 5% крема в терапии поверхностных

и нодулярных форм БКРК с использованием и без использования окклюзии [141]. Наибольшая частота ответа наблюдалась в группе, получавшей имихимод 5% крем три раза в неделю с применением окклюзии, с полной частотой ответов 87% и 65% для поверхностных и нодулярных форм БКРК, соответственно [141]. Окклюзия не оказывала существенного влияния на частоту дозирования [141]. Частота ответа для поверхностных и нодулярных форм БКРК, обработанных 3 раза в неделю без окклюзии, составляла 76% и 50%, соответственно [141]. Однако, наибольшая частота локальных кожных реакций, таких как эритема и отек, наблюдалась при применении окклюзии [141]. Shumack и соавторы успешно продемонстрировали эффективность применения имихимода в лечении нодулярной формы БКРК [142]. Два исследования фазы II, оценивающие безопасность и эффективность имихимода в четырех режимах дозирования были проведены в США, Австралии и Новой Зеландии, а именно, 6-недельное рандомизированное, открытое исследование и 12-недельное рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое исследование [142]. В первом исследовании (6-недельном) имихимод 5% крем применяли один раз в день в течение 3 или 7 дней в неделю или дважды в день в течение 3 или 7 дней в неделю [142]. Во втором исследовании (12-недельном) имихимод 5% крем или плацебо применяли один раз в день 3,5 или 7 дней в неделю или два раза в день в течение 7 дней в неделю [142]. В первое исследование было включено 99 пациентов, во второе – 92 пациента [142]. Через 6 недель после лечения проводилась хирургическая эксцизия всей опухоли с дальнейшим гистологическим исследованием для подтверждения наличия БКРК [142]. Дозировка один раз в день в течение 7 дней в неделю продемонстрировала самый высокий коэффициент очистки, при этом коэффициент ответа в 6 и 12-недельном исследовании составил 71% (25/35) и 76% (16/21) [142]. Локальные кожные реакции, главным образом эритема, отмечались во всех группах дозирования, и были легкой или умеренной степени интенсивности [142]. Д.В. Заславский и соавт. описывают высокоэффективное применение имихимода 5% крема для наружного применения в качестве монопрепарата или в сочетании с криотерапией в терапии различных форм БКРК, с диаметром опухоли от 2 до 120 мм (в среднем – 23,0±2,1 мм) [71]. Все пациенты были поделены на 3 группы: основную (n=30) составили больные, получавшие монотерапию имихимодом;

вторую (n=21) – пациенты, получавшие терапию имихимодом, а также 1 курс криотерапии; и группу сравнения (n=27) – пациенты, получавшие терапию плацебо в виде наружного крема [71]. Терапия проводилась 3 раза в неделю в течение 16 недель [71]. В результате, у 27 из 30 пациентов первой группы (90%) и у 21 из 21 пациента второй группы (100%) при применении имихимода 5% крема было достигнуто полное клиническое выздоровление [71]. В группе сравнения ни у кого клинического выздоровления не наблюдалось [71]. Рецидивов после окончания терапии не было. Кроме того, нежелательные эффекты, среди которых учитывались, как субъективные (жжение, зуд, недомогание), так и объективные симптомы (количество очагов поражения, возникновение эритемы, отека, эрозии, везикулы/буллы, корки), встречались всего у 30% пациентов первой группы, у 19% второй группы, у 25,92% группы сравнения и быстро разрешались при отмене лечения и не возобновлялись при его продолжении [71]. В ретроспективном исследовании S.S. Alessi и соавт. демонстрируют применение имихимода 5% крема для лечения кожных опухолей в период с 2003 по 2008 год на базе дерматологического отделения больницы Hospital das Clinicas [135]. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от их диагноза и наличия сопутствующих коморбидных состояний, которые включали эпидермодисплазию верруциформную, пигментную ксеродерму, альбинизм, синдром Горлина, синдром Брук-Шпиглера, ВИЧ, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточную лимфому, трансплантацию почки [135]. Продолжительность лечения была рассчитана с момента, когда пациент впервые применял имихимод 5% крем до момента полного клинического разрешения опухоли или до прекращения лечения по причине отказа пациента [135]. Таким образом, минимальный срок лечения составил шесть недель [135]. Частота нанесения крема варьировалась от 5 до 7 раз в неделю [135]. При исследовании поверхностных форм БКРК, с учетом наличия и отсутствия сопутствующих заболеваний, коэффициент излечения составлял 83,5% и 88%, соответственно [135]. Агрессивные и нодулярные формы БКРК при наличии коморбидностей не демонстрировали хорошего ответа на терапию [135]. Для пациентов без сопутствующих заболеваний коэффициент излечения составил 50% при нодулярных формах и 50% при агрессивных формах базалиомы [135]. Таким образом, было выявлено, что имихимод 5% крем являлся эффективным

средством терапии различных типов кожных опухолей, особенно опухолей низкого риска у пациентов без сопутствующих кожных заболеваний [135]. E.Stockfleth и соавт. сообщают о трех случаях множественного БКРК при синдроме Горлина-Гольца (синдром невоидной базально-клеточной карциномы), обработанных имихимодом 5% кремом [143]. Пациенты были успешно очищены от БКР кожи после лечения в течение 6-8 недель, что было подтверждено гистологически, также не было обнаружено никаких рецидивов в течение 12-месячного периода наблюдения [143]. Эти данные весьма любопытны, ввиду того, что течение базалиом при синдроме Горлина-Гольца, в отличие от первично-множественных базалиом, более агрессивное и резистентное к лечению, они чаще рецидивируют и могут метастазировать [143]. Кроме того, обработка множества очагов БКРК всегда являлось важной терапевтической проблемой [143].

Иммунотерапия плоскоклеточного рака кожи

ПКР кожи – наиболее злокачественная эпителиальная опухоль кожи и слизистых оболочек с выраженной плоскоклеточной дифференцировкой и способностью к выработке кератина [1]. Часто возникает на фоне предраковых поражений кожи [1]. Доля в структуре злокачественных новообразований кожи составляет почти 20% [144]. Плоскоклеточный рак *in situ* – внутриэпидермальная форма ПКРК, нередко предшествует инфильтрирующей форме плоскоклеточного рака [1]. К нему относят Болезнь Боуэна, клинически проявляющуюся четко отграниченными шелушащимися бляшками, отличающимися пестротой и неравномерным ростом по периферии с возвышением краевой зоны [1]. А также эритроплазию Кейра, являющиеся раком *in situ* головки полового члена, проявляющееся клинически бессимптомной, четко отграниченной, красной бляшкой неправильной формы с гладкой или бархатистой поверхностью [1]. Инвазивный плоскоклеточный рак кожи клинически проявляется в виде опухолевой и язвенной форм, при каждой из которых опухоли могут быть солитарными или множественными [1]. К особым клинико-гистологическим вариантам ПКРК относят: веретенчатый, акантолитический, веррукозный рак кожи, плоскоклеточный рак с образованием кожного рога, лимфоэпителиальный рак кожи [1].

При лечении ПКРК сообщается о выраженном эффекте внутриочаговых инъекций интер-

фероном альфа-2b по 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель, а также интерфероном альфа-2a, применявшимся в комбинации с приемом внутрь изотретиноина [145, 146]. Так в исследовании D.Ikic и соавт. 33 из 34 случаев ПКРК, показали полный гистологический ответ после лечения интерфероном альфа-2b по 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель [147]. Этот режим дозирования использовался также в исследовании L.Edwards и соавт. в терапии инвазивного ПКРК и плоскоклеточного рака *in situ* с эффективностью 96,2% и 97%, соответственно [148]. L Anasagasti-Angulo и соавт. демонстрируют комбинированное использование ИФН альфа и ИФН гамма при внутриочаговом и околоочаговом введении в терапии ПКРК, при котором половина пациентов показала полный ответ на лечение [149]. Есть данные об успешном лечении болезни Боуэна при хорошо отграниченных опухолях диаметром до 2 см аппликациями 5% имихимод крема; при множественных очагах – подкожными инъекциями интерферона в комплексе в пероральным приемом внутрь ароматических ретиноидов [150, 151]. Имихимод может использоваться у больных с небольшими очагами ПКР в местах с низким риском прогрессирования, которые не требуют хирургического лечения, путем местных аппликаций 5 раз/неделю курсом 6 недель [152-154]. Как правило, такое лечение хорошо переносится, побочные местные реакции, если и возникают, то самостоятельно быстро купируются без дополнительных вмешательств [152-154]. В уже упомянутом выше ретроспективном исследовании S.S Alessi и соавт. демонстрируют полный ответ на терапию имихимодом 5% кремом плоскоклеточного рака кожи (n=1) и эритроплазии Кейра (n=1) у пациентов без коморбидных состояний. При исследовании болезни Боуэна, с учетом наличия (n=6) и отсутствия (n=7) сопутствующих заболеваний, коэффициент излечения составлял 50% и 57% соответственно [152].

Таким образом, приведенные наблюдения позволяют сделать вывод о преимуществе применения препаратов интерферонов и их индукторов в лечении эпителиальных неоплазий кожи. Данный метод лечения является патогенетически обоснованным, так как включается в механизмы патогенеза опухоли, а не является агрессивно-разрушительным. Из-за нехирургического подхода отсутствует хирургическая рана и нет необходимости в послеоперационном уходе за раной. Кроме того, метод не травматичен, препараты отличаются легкостью применения (инъекции, аппликации) и дают отличные косметические

результаты. Что касается опухолей больших размеров, интерферонотерапия способствует значительному уменьшению размеров очагов и позволяет применять агрессивные методы лечения, которые могут быть трудными или косметически рискованными, в меньшем объеме. Другими преимуществами метода является легкая переносимость, использование при любой

локализации опухоли, а также при невозможности применения хирургических методов, например, у пожилых пациентов. Данные препараты вызывают регресс опухоли, не оставляя грубых косметических дефектов, а их побочные эффекты вполне допустимы. Также определенным преимуществом служит возможность их применения в амбулаторной практике.

Литература

1. Молочков В.А., Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Кунцевич Ж.С. Эпителиальные опухоли кожи. М.: БИНОМ; 2012.
2. Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов. *Практ. онкол.* 2012; 13(2): 69-79.
3. Белова Н.И., Туманян А.Г. Опыт работы кабинета дерматоонкологии. *Альманах клин. мед.* 2006; 23-25.
4. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи. *Практ. онкол.* 2001; 4(8): 3-11.
5. Диагностика и лечение злокачественных эпителиальных опухолей кожи. Клинические рекомендации (проект). *Опухоли головы и шеи.* 2017; 116-7.
6. Капустина О.Г. Диагностика и оптимизация лечения новообразований кожи в амбулаторной практике дерматолога. *Дис.канд.мед.наук. М.;2009: 163.*
7. Leiter U., Keim U., Eigentler T., et al. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. *J. Invest. Dermatol.* 2017.
8. Leiter U., Keim U., Eigentler T., et al. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. *J. Invest. Dermatol.* 2017.
9. Euvrard S., Kanitakis J., Claudi A. Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1681-91.
10. Zink A. Nichtmelanotuzärer Hautkrebs. *Der Hautarzt.* 2017.
11. Молочков В.А., Марди Ш. Новые подходы к лечению немеланотического рака кожи. *Альманах клинической медицины.* 2007: 235.
12. Снарская Е.С., Молочков А.В. Базалиома. М.: Практическая медицина; 2005.
13. Miller D.L., Weinstock M.A. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 30: 774-8.
14. Cancer Research UK. Cancer statistics. Skin cancer incidence. 2017.
15. Reinau D., Meier C., Gerber N., et al. Sun protective behaviour of primary and secondary school students in north-western Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2012; 24(142): 13520.
16. Cancer Council Australia. Skin cancer incidence and mortality. 2017.
17. Rogers H.W., Weinstock M.A., Feldman S.R., Coldiron B.M. Incidence estimate of Nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population. *JAMA Dermatol.* 2012; 151(10): 1081-6.
18. Clarke P. Nonmelanoma skin cancers. Treatment options. *Australian family physician.* 2012; 41(7): 476-80.
19. Cancer in Australia 2010: an overview. Australian Institute of Health and Welfare. 2010.
20. Black H.S., deGrujil F.R., Forbes P.D., Ananthaswamy H.N., deFabo E.C., Ullrich S.E., et al. Photocarcinogenesis: An overview. *J. Photochem Photobiol. B.* 1997; 40: 29-47.
21. Schlaak M., Bartenwerffer W., Mauch C. Medikamentöse Therapie nichtmelanotuzärer epithelialer Tumore. *Der Hautarzt.* 2011; 62: 430-435.
22. Yu M., Zloty D., Cowan S., et al. Superficial, nodular, and morpheiform basal-cell carcinomas exhibit distinct gene expression profiles. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128: 1797-1805.
23. Pfister H. HPV and skin neoplasia. *Hautarzt.* 2008; 59: 26-30.
24. Li X., Liang L., Feng Y.A. et al. Height, height-related SNPs, and risk of non-melanoma skin cancer. *Brit. J. Cancer.* 2016; doi: 10.1038/bjc.2016.366.
25. Song F., Qureshi A. A., Giovannucci E. L. et al. Risk of a second primary cancer after non-melanoma skin cancer in white men and women: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2013; 10 (4): e1001433.
26. Zhao H., Shu G., Wang S. The risk of non-melanoma skin cancer in HIV-infected patients: new data and meta-analysis. *Int. J. STD AIDS.* 2016; 27 (7): 568-75.
27. Акимов В.Г. Фотодерматозы. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина; 1995;2:341-365.
28. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. М: Медкнига; 2006.
29. Bourne P., Rosendahl C., Keir J., Cameron A. A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermatoscopy findings. *Research. Dermatol. Pract. Concept.* 2012; 2(2): 12.
30. Madan V., Lear J. T., Szeimies R. M. Non-melanoma skin cancer. *Lancet.* 2010; 375: 673-85.
31. Bowes Bovinick J.N., Hardie D.R., Green A. Transplantation. 1996; 61: 715-21.
32. Oberyzyn T.M. Non-melanoma skin cancer: importance of gender, immunosuppressive status and vitamin D. *Cancer Lett.* 2008;261(2):127-36.
33. Jensen A.O., Svaerke C., Farkas D. et al. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta. Derm. Venereol.* 2010; 90(5): 474-9.
34. Писклакова Т.П. Региональный регистр базально-клеточного рака кожи, как основа мониторинга диспансеризации и оптимизации лечения больных. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
35. Bialy T.L., Whalen J., Veledar E., Lafreniere D., Spiro K., Chartier T., et al. Mohs micrographic surgery vs traditional surgical excision: A cost comparison analysis. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 736-42.
36. Miller S.J., Moresi J.M. Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Dermatology.* 2003:1677-1996.
37. Camacho-Martinez F.M. Актинический кератоз. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней, под ред. А.Д. Кацамба, Т.Л. Лотти. М.:МЕДпресс-информ, 2008:25-29.

38. Кунцевич Ж.С., Бочкарева Е.В. Лечение атипичных кератоакантом реафероном. Альманах клинической медицины. 2007; 205-208.
39. Молочков В.А. Кератоакантома и ее трансформация в плоскоклеточный рак. Клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, лечение. Особенности краевой патологии. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1993.
40. Alam M. Actinic keratoses: prevalence, pathogenesis, presentation and prevention. *Adv. Stud. Med.* 2006; 6(8A):785-90.
41. Молочков В.А. Плоскоклеточный рак кожи. *Вестн. дерматол.* 1997; 6:44-48.
42. McCabe M., Nowak M., Magiore D., Robertson P. Immunosuppression by human skin cancer. *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1982; 62:539-45.
43. Gordon K.B., Roenigk H.H., Gendelmann M. Treatment of multiple lesion of Bowen disease with isotretinoin and interferon alpha. *Arch. Dermatol.* 1997; 133:691-3.
44. Баграмова Г.Э., Седова Т.Г., Хлебникова А.Н. Внутриочаговая интерферонотерапия рецидивирующих бородавок. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013; 1: 4-9.
45. Bellew S.G., Quartarolo N., Janniger C.K. Childhood warts: an update. *Cutis.* 2004; 73(6): 379—84.
46. Jablonska S., Majewski S., Obalek S., Orth G. Cutaneous warts. *Clin. Dermatol.* 1997; 15(3): 309—19.
47. 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.
48. Silverberg N.B. Human papillomavirus infections in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2004; 16(4): 402—9.
49. Kirby J.S., Miller C.J. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: A practical review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 689-702.
50. Pugliano-Mauro M., Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol. Surg.* 2010; 36(10):1544-53.
51. Chitwood K., Etkorn J., Cohen G. Topical and intralesion
52. al treatment of nonmelanoma skin cancer: efficacy and cost comparisons. *Dermatol. Surg.* 2013; 39: 1306-16.
53. Смирнов В. С., Кудрявцева Т. А. Вартоцид (имихимод). — СПб.: Гиппократ, 2017
54. Yancey K.B., Smith G. Interferon: status in treatment of skin disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1980; 3: 585-595.
55. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. *The interferon. Proc. R. Soc. Lond (Bioi.)* 1957; 147: 258-67.
56. Хмелевской В.И., Провоторов В.Я., Киселёва В.В., Деяннин О.А. Альфа-интерферон в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия.* 2014; 5(19): 34-8.
57. Baron S., Dianzani F. General considerations of the interferon system. *Tex. Rep. Bioi. Med.* 1977; 35:1-10.
58. Baron S., Dianzani F. General considerations of the interferon system. *Tex. Rep. Bioi. Med.* 1977; 35:1-10.
59. Roberts N.J., Douglas R.G. Jr, Simons R.M., et al: Virus-induced interferon production by human macrophages. *J. Immunol.* 1979; 123:365-369.
60. Elias J.A., Kotloff R. Mononuclear cell-fibroblasts interactions in the human lung. *Chest.* 1991; 99(3): 73-9.
61. Stewart W.E., et al. Interferon nomenclature. *Nature.* 1980; 286:110.
62. Friedman S. The cellular basis hepatic fibrosis mechanisms and treatment strategies. *New Eng. J.* 1993; 328: 1828–35.
63. Gifford G.E. Interferon and the immune system, in Waldman RH, editor: *Clinical concepts of immunology.* Baltimore. 1979; The Williams & Wilkins Co., pp. 218-226.
64. Ершов Ф.И., О.И. Киселев. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР_медиа; 2005.
65. Nuovo G.J. Histologic distribution of hepatitis A, B, C, D, E, and G with concomitant cytokine response in liver tissue. *Diagn. Mol. Pathol.* 1998; 7(5):267–75.
66. Romero R. Cytokine inhibition of the hepatitis D virus core promoter. *Hepatology.* 1996; 23 (1): 17–23.
67. Itoh Y., Okanoue T. Serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors and effects therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1332–40.
68. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю., и др. *Рос. журн. кож. и вен. болезней.* 2005; 6: 4-9.
69. Ершов Ф.И. *Антивирусные средства.* М.: Медицина; 1998; 240.
70. Ершов Ф.И. Система интерферонов в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996; 240.
71. Chimenti S., Peris K., Cristofaro S., Fargnoli M.C., Torlone G. Use of recombinant interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol.* 1995; 190: 214-7.
72. Заславский Д.В., Чупров И.Н., Сыдииков А.А., Волькенштейн П., Садыков А.И., Сибгатуллин Р.Р., и соавт. Применение препарата имихимод в лекарственной форме крем 5% в терапии базально-клеточного рака кожи. *Вестн. дерматол. венерол.* 2015; 6: 67—74.
73. Nüsslein-Volhard C., Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature.* 1980; 287: 795–801.
74. Janeway C. A. Pillars article: approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold. spring harb. symp. quant. biol.* 1989. 54: 1–13.
75. Lien M.H., Sondak V.K. Nonsurgical treatment options for Basal cell carcinoma. *J. Skin Cancer.* 2011.
76. Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O., et al. Small antiviral compounds activate immune cells via the TLR7 MYD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 196–200.
77. Sauder D. N. Imiquimod: modes of action. *Brit. J. Dermatol.* 2003; 149 (Suppl. 66): 5–8.
78. Schön M. P., Schön M., Klotz K. N. The small antitumoral immune response modifier imiquimod interacts with adenosine receptor signaling in a TLR7- and TLR8-independent fashion. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126 (6): 1338–1347.
79. Gibson S.J., Imbertson L.M., Wagner T.L. et al. Cellular requirements for cytokine production in response to the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J. Interferon Cytokine Res.* 1995; 15 (6): 537–545.
80. Weeks C.E., Gibson S.J. Induction of interferon and other cytokines by imiquimod and its hydroxylated metabolite R-842 in human blood cells in vitro. *J. Interferon Res.* 1994; 14 (2): 81–85.
81. Huang S.J., Hijnen D., Murphy G.F. et al. Imiquimod enhances ИФНγ production and effector function of Tcells infiltrating human squamous cell carcinomas of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129 (11): 2676–2685.
82. Lu H., Wagner W.M., Gad E. et al. Treatment failure of a TLR-7 agonist occurs due to self-regulation of acute inflammation and can be overcome by IL-10 blockade. *J. Immunol.* 2010; 184 (9): 5360–5367.
83. Wang Y., Wang S., Shen J. et al. Genotype distribution of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities or invasive squamous cell carcinoma in a high-incidence area of esophageal carcinoma in china. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 1256384.
84. Dowling J. K., Dellacasagrande J. Toll-like receptors: ligands, cell-based models and readouts for receptor action. *Methods Molec. Biol.* 2016; 1390: 3–27.

85. Stockfleth E., Trefzer U., Garcia-bartels G., Wegner T., Scgmook T. The use of Toll-like receptor-7 agonist in the treatment of basal cell carcinoma: an overview. *Brit. J. of Dermatol.* 2003; 149(66): 53-56.
86. Miller R.L., Gerster J.F., Owens M.L., et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999; 21: 1-14.
87. Quist S.R., Gollnick H.P. Imiquimod 3.75% cream (Zyclara) for the treatment of actinic keratoses. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2011; 12(3): 451-61
88. Chang-Keun Oh., Hyo-Sung Son., Jae-Bong Lee., Ho-Sun Jang., Kyung-Sool Kwon. Intralesional interferon alfa-2b treatment of keratoacanthomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51: 177-80.
89. Wickramasinghe L., Hindson T.C., Wacks H. Treatment of neoplastic skin lesion with intralesional interferon. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20: 71-4.
90. Grob J.J., Suzini F., Richard M.A., Weiller M., Zarour H., Noe C., et al. Large keratoacanthomas treated with intralesional interferon alfa-2a. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29: 237-41
91. Somlai B, Hollo P. Use of interferon-alpha (IFN-alpha) in the treatment of keratoacanthoma. *Hautarzt.* 2000;51:173-5.
92. Di Lernia V, Ricci C., Albertini G. Spontaneous regression of keratoacanthoma can be promoted by topical treatment with imiquimod cream. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18:626- 9.
93. Hye Chan Jeon, Mira Choi, Kwang Hyun Cho. Treatment of Keratoacanthoma with 5% Imiquimod Cream and Review of the Previous Report. *Ann.Dermatol.* 2011;23(3):357-61.
94. Pancevski G., Pepic S., Idoska S., Tofoski G., Nikolovska S. Topical Imiquimod 5% as a Treatment Option in Solitary Facial Keratoacanthoma. *J. of Med.I Sciences.* 2018; 6(3):531-5.
95. Cooke J., Proby C., Stirey A. HPV interference with the DNA damage response identifies viral types that may predispose to skin cancer development. 23th Internatinal Papillomaviruses Conference and Clinical worldshop 2006, Praque: 1-7.
96. Nebesio C.L., Mirowski G.W. Chuang T.Y. Human papillomavirus clinical significance and malignant potencial. *Int.J.Dermatol.* 2001;40:373-9.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Eron I.J., Judson F., Tucker S., et al. Interferon therapy for condyloma acuminata. *N. Endl. J. Med.* 1986; 315: 1059-64.
101. Reichman R.C., Strike D.G. Pathogenesis and treatment of human genital papillomavirus infections: A review. *Antiviral Research.* 1989:109-118.
102. Syed T.A., Cheema K.M., Khayyami M., et al. Human leukocyte interferon- alpha versus podophyllotoxin in cream for the treatment of genital warts in males. A placebo-controlled, double-blind, comparative study. *Dermatology.* 1995: 191: 129-132.
103. Arany I., Tying S. K., Stanley M. A., et al. Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. *Antiviral Res.* 1999; 43 (1): 55-63.
104. Backeberg O. G., Friendmann C. A. The reaction between hydrazine and 4-chlo- roquinoline derivatives. *J. Chem. Soc.* 1938; 972-977.
105. Garland S. M. Imiquimod. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003; 16 (2): 85-89.
106. Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В., Обыденнова К.В. Актинический кератоз. *Медэксперт.* 2015; 1(1): 57-61.
107. Молочков В.А., Молочков А.В. Клиническая дерматоонкология. М.: Из-во студия МДВ, 2011, 340 с.
108. Roewert-Huber J., Stockfleth E., Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br. J. Dermatol.* 2007;157(2):18-20.
109. Uhlenhake E. Optimal treatment of actinic keratoses. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 29-35.
110. Gupta AK, Cooper EA, Abramovits W. Zyclara (imiquimod) cream, 3.75% Skinmed. 2010; 8(4): 227-229.
111. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(5): 714-721.
112. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;62(4):582-90.
113. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, et al. Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol. Surg.* 2005;31(6):659-664.
114. Haddican M, Goldenberg G. Update on the Treatment of Actinic Keratoses. Wayne, PA: Bryn Mawr Communications III LLC; 2012. [Accessed December 5, 2012].
115. Alomar A., Bichel J., McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Brit. J. Dermatol.* 2007; 157: 133-141.
116. Frost C., Williams G., Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115: 273-277.
117. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R., Moore J.K., Ling M., Fox T.L. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):265-8.
118. Akitoshi Y.U., Hideaki T., Yasuhito K. et al. Association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment. *J.of.Dermatol.* 2017;17:1-5.
119. Дерматоонкология, под ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. – М., 2005: 332-368.
120. Патология кожи, под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. М.,1993.
121. Дубенский В.В., Гармонов А.А. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного кожи. *Вестн. дерматол. венерол.* 2004; 6: 7-12.
122. Кулагин В.И., Сдвижков А.М., Умеренков М.Г. Заболеваемость базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи среди жителей Москвы. *Росс. журн. кож. вен. бол.* 2001; 6: 4-6.
123. Приходько С.Г., Мартынюк В.В., Иржанов С.И. Метатипический рак кожи. *Вестн. дерматол. венерол.* 1986; 7: 62-63.
124. Снарская Е.С. Современная и перспективная терапия различных форм базально-клеточного и метатипического рака кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014: 4-9.
125. Пискалова Т.П., Ильин И.И. К вопросу об эффективности лечения базалиомы кожи. *Вест. дерматол.*1990; 6: 66-67.

126. Leibovitch I., Huilgol S.C., Selva D., et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;51(3): 445-51.
127. Снарская Е.С. Иммунологические аспекты патогенеза, дифференциальной диагностики и иммунотерапии базально-клеточного и метатипического рака кожи. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
128. Молочков А.В., Румянцев С.А., Хлебникова А.Н. Совершенствование интерферонотерапии базалиом больших размеров. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45(4): 314-320.
129. Cornell R.C., Greenway H.T., Tucker S.B., Edwards L., Ashworth S., Vance J.C., et al. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):694-700.
130. Edwards L., Tucker S.B., Perednia D., Smiles K.A., Taylor E.L., Tanner D.J., Peets E. The effect of an intralesional sustained-release formulation of interferon alfa-2b on basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1990;126(8):1029-32. doi: 10.1001/archderm.1990.01670320053006.
131. Erkan Alpsoy, Ertan Yilmaz, Erda Basaran, Sahin Yazar. Comparison of the Effects of Intralesional Interferon Alfa-2a, 2b and the Combination of 2a and 2b in the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *J. of Dermatol.* 1996; 23:394-6.
132. Kim K.H., Yavel R.M., Gross V.L., Brody N. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg.* 2004;30(1): 116-20.
133. Снарская Е.С., Челюканова М.В. Внутритканевая терапия базально-клеточного и метатипического рака кожи. *Альманах клинической медицины.* 2006: 125-7.
134. Снарская Е.С., Челюканова М.В. Внутритканевая терапия базально-клеточного и метатипического рака кожи. *Альманах клинической медицины.* 2006: 125-7.
135. Хлебникова А.Н. Новые подходы к лечению базально-клеточного рака кожи на основе интерферонотерапии и криодеструкции. *Клиническая дерматология и венерология.* 2007;(5):49-54.
136. Alessi S.S., Sanches J.A., Oliveira W.R., Messina M.C., Pimentel E.R.A., Neto C.F. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics.* 2009; 64(10): 961-966.
137. Beutner K.R., Geisse J.R., Helman D., et al. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 41: 1002-7.
138. Li V.W., Li W.W. Antiangiogenesis in the treatment of skin cancer. *J. Drugs Dermatol.* 2008; 7 (Suppl. 1): s17-24.
139. Geisse J., Caro I., Lindholm J. et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two Phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2004; 50 (5): 722-33.
140. Marks R., Gebauer K., Shumack S., et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multi center 6-week dose response trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 807-13.
141. Geisse J.K., Rich P., Pandya A., et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 390-8.
142. Sterry W., Ruzicka T., Herrera E., et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomised studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 1227-36.
143. Shumack S., Robinson J., Kossard S., et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 1165-71.
144. Stockfleth E., Urich C., Hauschild A., Lischner S., Meyer T., Christophers E. Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod. *Eur. J. Dermatol.* 2002; 12(6): 569-72.
145. Leiter U., Gutzmer R., Alter M. et al. Kutanes Plattenepithelkarzinom. *Hautarzt.* 2016; 67 (11): 857-66.
146. Edwards L., Berman B., Greenway H.T., et al. J. Interferons Res. 1991;1:549.
147. Frentz G., De Conha Bamg F., Munch-Peterson B., et al. *Cancer.* 1988;61:294-7.
148. Ikic D., Padovan I., Pipic N., et al. Treatment of squamous cell carcinoma with interferon. *Int J Dermatol* 1991;30:58-61.
149. Edwards L., Berman B., Rapini R.P., et al. Treatment of cutaneous squamous cell carcinomas by intralesional interferon alfa-2b therapy. *Arch. Dermatol.* 1992;128:1486-9.
150. Anasagasti-Angulo L., Garcia-Vega Y., Barcelona-Perez S., et al. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study. *BMC Cancer.* 2009;9:262.
151. Gordon K.B., Roenigk H.H., Gendelmann M. Treatment of multiple lesion of Bowen disease with isotretinoin and interferon alpha. *Arch. Dermatol.* 1997; 133:691-3.
152. Cox N.H., Eady D.J., Mortom C.A. Guidelines for management of Bowen disease. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141:633-41.
153. Alessi S.S., Sanches J.A., Oliveira W.R. et al. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64 (10): 961-6.
154. Huang S.J., Hijnen D., Murphy G.F. et al. Imiquimod enhances ИФН γ production and effector function of T cells infiltrating human squamous cell carcinomas of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129 (11): 2676-85.
155. Konstantopoulou M., Lord M.G., Macfarlane A.W. Treatment of invasive squamous cell carcinoma with 5-percent imiquimod cream. *Dermatol. Online J.* 2006; 12 (3): 10.

Сведения об авторах:

Маршани Зарета Багаудиновна, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, E-mail: zbmarshani@mail.ru; тел.: (+7) 9031996934. <https://orcid.org/0000-0002-7971-5097>.

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ E-mail: elene-elene@bk.ru; тел.: (+7) 9166828337. <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>.

Статья участвует в конкурсе публикаций 2019 г. в категории "Имунопатология". Страница голосования: <https://vk.com/immunopathology>