

А.В. Белоногов^{1,2}, В.Г. Лалетин¹, Е.А. Осипова¹**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ
БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ**¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)² ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер» (Иркутск)

В проведенной работе рассматриваются новые лазерные способы лечения базально-клеточного рака кожи. Анализируются результаты лечения 25 больных раком кожи. В работе рассмотрены вопросы осложненного течения заболевания, когда только хирургических и лучевых методов лечения бывает не достаточно. Для улучшения результатов лечения рецидивов базально-клеточного рака кожи стали применять фотодинамическую терапию с использованием Радахлорина. Новый способ лечения стал достаточно эффективным при лечении рецидивов базально-клеточного рака кожи.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, базально-клеточный рак кожи

**PHOTODYNAMIC THERAPY AT THE TREATMENT
OF RECURRENT BASAL CELL SKIN CANCER**A.V. Belonogov^{1,2}, V.G. Laletin¹, E.A. Osipova¹¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Irkutsk Regional Oncological Dispensary, Irkutsk

The article reviews new laser-based methods of treatment of basal cell skin cancer. The results of the treatment of 25 patients with skin cancer were analyzed. The article reviews problems of complicated course of the disease when surgical and X-ray methods of treatment are not enough. We started to apply photodynamic therapy with use of Radahlorin for the enhancement of the results of treatment of recurrent basal cell skin cancer. New method of treatment became rather effective at the treatment of recurrent basal cell skin cancer.

Key words: photodynamic therapy, basal cell skin cancer

В Иркутской области на начало 2013 года проживал 2 417 801 человек. На учет поставлено 6842 больных с базально-клеточным раком кожи (БКРК) за период с 2006 по 2013 гг. Первая стадия заболевания была выявлена у 5121 (85,1 %) пациента, вторая – у 836 (12,2 %), третья – у 173 (2,5 %), четвертая – у 12 (0,2 %).

Отмечен рост заболеваемости по годам: от 721 зарегистрированного случая базально-клеточного рака кожи в 2006 г. до 861 случая в 2013 г. В Иркутской области остается высокая заболеваемость БКРК в промышленных центрах: там проживает большая часть населения области.

С учетом роста заболеваемости актуальным представляется поиск новых направлений в лечении БКРК, связанных с развитием фотодинамической терапии. В проведенной работе рассматриваются вопросы осложненного течения заболевания, когда только хирургических и лучевых методов лечения бывает не достаточно. Для улучшения результатов лечения рецидивов БКРК стали применять фотодинамическую терапию с Радахлорином, которая позволила значительно улучшить результаты лечения. Для успешного лечения этой группы больных по мере проведения фотодинамической терапии возникла необходимость учета параметров лазерного воздействия и критериев оценки макроскопических изменений, которые приводятся в работе.

Фотохимическое воздействие лазерного излучения на ткани получило название фотодинамической

терапии (ФДТ). В основе её лежит предварительная фотосенсибилизация опухолевых клеток экзогенными красителями с последующим их облучением. Лазерное излучение хорошо передается по стекловолокну, что позволяет использовать его не только при наружных локализациях, но и в эндоскопии, а также с применением различных устройств подведения излучения к опухоли [5].

При облучении фотосенсибилизированных клеток лазерным светом с определенной длиной волны за счёт фотодинамического эффекта возникают свободные радикалы, в частности, синглетный кислород, вызывающий гибель клетки. Недостатком метода является побочный эффект в виде общей фотосенсибилизации организма, при этом возможно возникновение фотодерматитов. Кроме этого, при применении фотосенсибилизаторов первого поколения во многих случаях не достигался эффект полной гибели всех опухолевых комплексов, и полученный результат носил паллиативный характер, поэтому фотодинамическая терапия долгое время применялась только при лечении ранних форм рака и с паллиативной целью [3].

При этом наиболее перспективными направлениями могут быть сочетание фотодинамической терапии с лучевой терапией, полихимиотерапией и хирургическим лечением больных, что требует дальнейшего совершенствования этого метода [2].

В настоящее время большое внимание приковано к новому фотосенсибилизатору – Радахлорину.

Радахлорин предназначен для фотодинамической терапии БКРК I-II стадии заболевания, предложенный метод позволяет достичь полной регрессии в 85,6 % случаев [4].

При лечении БКРК Радахлорин зарекомендовал себя с положительной стороны и после первого курса лечения при 1,0–1,2 мг/кг массы тела и лазерном излучении до 300 Дж/см² достигается значительный лечебный эффект при первой стадии заболевания.

Исторический опыт показывает, что применение лазерных технологий позволило решить многие конкретные проблемы заболеваний кожи. Однако некоторые вопросы, связанные с ФДТ-воздействием, остаются нерешенными: в частности, не определено, когда и сколько курсов ФДТ необходимо применять при местно-распространенном БКРК и рецидивах после хирургического лечения и лучевой терапии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
(МЕТОДИКА ПЛАНИРОВАНИЯ ФОТОТЕРАПИИ)**

В ходе ФДТ рецидивов БКРК необходимо учитывать несколько моментов, которые, прежде всего, связаны с размером опухоли и глубиной инвазии. При оценке линейных размеров опухоли необходимо в первую очередь учитывать площадь (*S*, см²), которая рассчитывается от линейных размеров (максимальный размер опухоли *D*₁ и *D*₂). Учитывая эти размеры, можно рассчитать площадь опухоли (*S*). При круглых формах или приближенных к ним можно пользоваться только одним размером, при других формах необходимо учитывать размеры *D*₁ и *D*₂ с учетом максимальных размеров:

$$D_{cp} = \frac{D_1 + D_2}{2}$$

Если рассматривать площадь (*S*) опухолевой поверхности круглой формы, ее можно рассчитать по формуле $S = \pi R^2$.

В таблице 1 указаны данные расчета конкретных размеров диаметра и площади опухоли.

Важным параметром при лечении БКРК с учетом размеров нужно считать плотность дозы – это энергия излучения, распределенная по поверхности опухолевой ткани с захватом здоровых тканей. Доза – это единица измерения в СИ (джоуль/м² [Дж/м²]). На практике более удобным представляется использование единицы Дж/см², так как площади, на которые реально происходит воздействие лазерным излучением, исчисляются несколькими квадратными сантиметрами. Указанные параметры нужно считать определяющими в методике ФДТ. Очень важно понимать, что для достижения наилучшего результата лечения необходимо соблюдать дозу лазерного воздействия на опухоль и окружающие ткани. Необходимо соблюдать максимальную нагрузку на опухоль и снижать повреждение окружающих тканей. Нужно учитывать зависимость диаметра светового пятна от расстояния до объекта.

Для достижения оптимального лечебного эффекта на опухоль и получения минимального повреждения окружающих тканей основным показателем остается время экспозиции (*T*) и площадь лазерного пятна.

Плотность энергии при проведении ФДТ должна достигать 300 Дж/см² для опухолей наружных локализаций. Для определения плотности дозы используется величина плотности мощности по пятну. Время облучения определяется по формуле $T \text{ (сек)} = D : P$, где *T* – время облучения; *D* – требуемая плотность энергии (Дж/см²); *P* – плотность мощности (Вт/см²). Плотность мощности (*P*) выбирается в зависимости от размеров светового пятна. Плот-

Таблица 1

Размеров основания опухоли (D) и площади (S)

| Показатели | Размеры опухоли + 0,5 (см) | | | | | | | | | | |
|------------|----------------------------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | D | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | 3,0 | 3,5 | 4,0 | 4,5 | 5,0 | 5,5 |
| S | 0,78 | 1,76 | 3,14 | 4,9 | 7,06 | 9,61 | 12,5 | 15,8 | 19,6 | 23,1 | 28,3 |

Примечание: необходимо учитывать захват краев опухоли в пределах здоровых тканей и добавлять 0,5 см.

Таблица 2

Расчет времени (T) от плотности мощности (P) и размеров светового пятна

| D (см) | 0,5 | 0,7 | 1,0 | 1,5 | 1,8 | 2,0 | 2,5 | 3,0 | 3,5 | 4,0 | 4,5 | 5,0 | 5,5 | 6,0 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| S (см ²) | 0,18 | 0,37 | 0,78 | 1,76 | 2,54 | 3,14 | 4,90 | 7,07 | 9,61 | 12,56 | 15,84 | 19,63 | 23,76 | 28,26 |
| 0,5 Вт | 2,77 | 1,35 | 0,64 | 0,28 | 0,19 | 0,16 | 0,1 | 0,07 | 0,052 | 0,039 | 0,031 | 0,025 | 0,02 | 0,02 |
| 0,6 Вт | 3,33 | 1,62 | 0,77 | 0,34 | 0,23 | 0,19 | 0,12 | 0,08 | 0,062 | 0,047 | 0,037 | 0,030 | 0,025 | 0,02 |
| 0,7 Вт | 3,88 | 1,89 | 0,89 | 0,39 | 0,27 | 0,22 | 0,14 | 0,099 | 0,072 | 0,055 | 0,044 | 0,035 | 0,029 | 0,02 |
| 0,8 Вт | 4,44 | 2,16 | 1,02 | 0,45 | 0,31 | 0,25 | 0,16 | 0,12 | 0,083 | 0,063 | 0,05 | 0,040 | 0,033 | 0,028 |
| 0,9 Вт | 5,0 | 2,43 | 1,15 | 0,51 | 0,35 | 0,28 | 0,18 | 0,127 | 0,093 | 0,071 | 0,056 | 0,045 | 0,037 | 0,031 |
| 1,0 Вт | 5,55 | 2,70 | 1,28 | 0,56 | 0,39 | 0,31 | 0,20 | 0,141 | 0,104 | 0,079 | 0,063 | 0,050 | 0,042 | 0,035 |
| 1,5 Вт | 8,3 | 4,0 | 1,92 | 0,85 | 0,59 | 0,48 | 0,30 | 0,21 | 0,156 | 0,119 | 0,095 | 0,076 | 0,063 | 0,053 |

ность мощности и время облучения определяется по таблице 2 [1].

Показания к использованию терапевтической лазерной установки «Лахта-Милон» и фотосенсибилизатора «Радахлорин» при лечении базально-клеточного рака кожи

Использование лазера терапевтического для фотодинамической терапии на установке «Лахта-Милон» с применением препарата радахлорин показано при:

- 1) первично-множественном базально-клеточном раке кожи I-II стадии;
- 2) рецидивах базально-клеточного рака кожи после лучевых и хирургических, в том числе после высоко-энергетических лазерных и электрохирургических способов лечения;
- 3) для получения лучшего косметического эффекта;
- 4) местно-распространенном базально-клеточном раке кожи.

Противопоказания к использованию терапевтической лазерной установки «Лахта-Милон» и фотосенсибилизатора «Радахлорин» при лечении базально-клеточного рака кожи

Основные:

- 1) индивидуальная непереносимость радахлорина;
- 2) тяжелые соматические заболевания;
- 3) беременность и кормление грудью;
- 4) детский возраст (опыта применения препарата нет).

Относительные: с осторожностью применять препарат у больных с сахарным диабетом.

Приготовление раствора для внутривенной инфузии: содержимое одного или нескольких флаконов Радахлорина разводят в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Лечение рецидивов БКРК проводилось только после морфологического подтверждения. Всего пролечено 25 больных. Из них у 24 имелась II-III стадия заболевания, еще у 1 – IV стадия. Размер опухолей варьировал от 2,1 до 15 см². Всем больным ранее проведено лечение по традиционным методикам с применением лучевых и хирургических способов.

Радахлорин вводился за 4 часа внутривенно в дозе 1,2-2,4 мг/кг массы тела. Основным этапом лечения заключался в облучении поверхности опухоли лазерной терапевтической установкой «Лахта-Милон» с длиной волны 662 ± 3 нм. Лазерное излучение проводится с расстояния 1,0-3,0 см, либо расстояние изменялось в зависимости от светового пятна для покрытия всей поверхности опухоли и части здоровых окружающих тканей не менее 0,5 см. После лечения плотность энергии достигала 300 Дж/см². Время лазерного воздействия рассчитывалось по предложенной методике.

На рисунке 1 показан рецидив базально-клеточный рак кожи больного П. 1947 года рождения после хирургического и лучевого лечения. На рисунках 2-7 показаны фотографии того же пациента на этапе лечения и после 3 курсов ФДТ.



Рис. 1. Пациент П., 1947 г. р.: стрелками указаны участки рецидива базально-клеточного рака кожи нижнего века после хирургического лечения и лучевой терапии.

Непосредственно после сеанса ФДТ в зоне облучения появляется зона отека вокруг опухоли. Может возникать отек окружающих тканей. На рисунке 2 показана фотореакция, которая проявилась на окружающих тканях в виде отека нижнего и верхнего века, возникновения тромбоза сосудов в области облучения (геморрагического некроза), участка некроза опухоли.

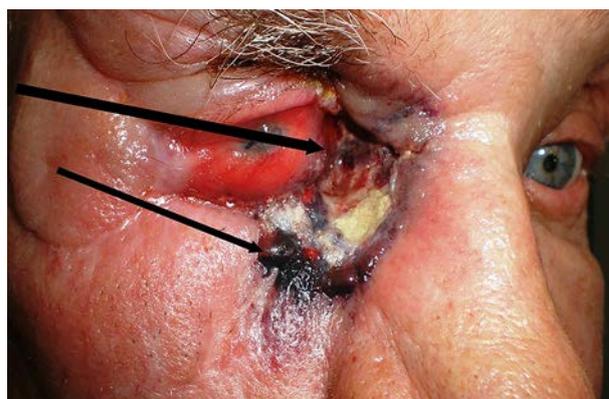


Рис. 2. Пациент П. после первого курса ФДТ: стрелками указаны участки некроза базально-клеточного рака кожи нижнего века.



Рис. 3. Пациент П. после первого курса ФДТ, состояние тканей в зоне ФДТ через 1 месяц: стрелками показаны участки продолженного роста опухоли.



Рис. 4. Пациент П. через 2 месяца после второго курса ФДТ: стрелкой показан участок остаточной опухоли.



Рис. 5. Пациент П. после третьего курса ФДТ: стрелкой указан участок геморрагического некроза опухоли в зоне ФДТ и гиперемия, отечность мягких тканей через 24 часа после сеанса лечения.



Рис. 6. Пациент П. Результаты лечения после трех курсов ФДТ.



Рис. 7. Пациент П. Результаты лечения через 9 месяцев после лечения.

Опухолевая ткань приобретает серо-черные цвета по мере её некроза. Полный некроз опухоли проявляется через 48 часов. Эпителизация кожи после лечения происходит в срок до одного месяца.

Все пациенты находились под диспансерным наблюдением. Через месяц после окончания сеансов ФДТ им проводился контроль на предмет радикальности лечения. На рисунке 7 показаны результаты фотодинамического воздействия через 9 месяцев, роста опухоли не обнаружено.

Всего лечение проведено 25 больным с местнораспространенным базально-клеточным раком кожи. Среди них было 13 (52 %) женщин и 12 (48 %) мужчин. Средний возраст больных составил 73 года. Средний возраст женщин составил 76,5 (50–94) лет, мужчин – 69,3 (47–84) года. В одном случае было 7 очагов глубокого опухолевого роста БКРК на фоне лимфомы, у данного больного была IV стадия заболевания БКРК.

Всем 25 больным лечение проведено по поводу рецидива, возникшего после хирургического и лучевого лечения. У 22 (88 %) больных рецидив возник после близкофокусной рентгенотерапии, у 3 (12 %) – после хирургического лечения и последующей лучевой терапии. У 1 пациента после химиотерапии лимфомы и лечения семи участков опухолевого роста на коже после двух курсов ФДТ в сочетании с лучевой терапией отмечена незначительная стабилизация процесса.

Чаще рецидивы базально-клеточного рака выявлены на голове – у 20 (80 %) пациентов: из них на лице опухоль локализовалась в 11 (55 %) случаях, на ушной раковине и височной области – в 9 (45 %) случаях.

На грудной стенке, спине и конечностях опухоль была выявлена у 5 (20 %) больных. Преобладала язвенная форма. Макроскопически опухоль во всех случаях была отграничена приподнятым в виде вала краем, в центре которого располагались корки, после удаления которых поверхность кровоточила. Края всегда были четко очерчены с включением жемчужного вида узелков и феноменом стеаринового просвечивания. У 10 (40 %) по краю была опухолевая ткань в виде плотного рубца.

После первого курса ФДТ достигнут лечебный эффект у 12 (48 %) больных. У 8 (32 %) больных проведено 2 курса фототерапии и достигнуто выздоровление, у 4 (16 %) больных достичь результата лечения удалось только после третьего курса ФДТ. У одного больного пришлось повторить лечение четыре раза, достигнута только стабилизация процесса.

Необходимость проведения повторных сеансов фотодинамической терапии определялась оценкой объективных данных (визуальным наличием опухолевой ткани, данные фотодокументировались). Физикальные и дополнительные методы обследования предполагали использование различных инструментов и приборов, цитологического и гистологического скрининга.

При обширных опухолевых дефектах время заживления у пожилых пациентов с атрофией кожи

и недостаточным уходом за раной может достигать более 2 месяцев Поэтому на всех этапах лечения принципиально выполнение цитологического скрининга при обращении пациента на ежемесячный текущий осмотр.

У 10 (40 %) больных после первого курса ФДТ и цитологического скрининга обнаружен БКРК. При этом во всех случаях на поверхности зоны заживления кожи сохранялись участки ткани с валиком по периферии, обнаруживались ткани из отдельных блестящих узелков. Во всех случаях при продолженном росте через месяц сохранялась язва с серозно-геморрагической коркой, удаление которой сопровождалось кровоточивостью. Иногда по периферии новообразования располагались отдельные плотные при пальпации перламутровые узелки.

У 3 (12 %) больных выполнялась биопсия, когда в зоне заживления сохранялся плотный рубец, во всех случаях обнаружен продолженный рост.

В этой связи критерием оценки отсутствия продолженного роста на месте опухоли считали формирование мягкого рубца, не спаянного с окружающими тканями.

У 13 (52 %) больных проведено 2 курса фототерапии. После второго курса фототерапии остаточная опухоль обнаружена у 5 больных. В 1 случае опухоль подтверждена после цитологического исследования и у 4 больных – после взятия биопсии. У всех больных опухолевый рост обнаружен в плотных участках ткани по внешнему краю опухоли.

У 4 (16 %) больных проведена ФДТ 3 раза, у 1 больного – 4 раза. После проведения 2 курсов ФДТ дальнейший скрининг диагностики продолженного роста должен строиться только по результатам диагностической биопсии с подозрительных участков.

У 24 (96 %) больных достигнуто выздоровление и только у 1 больного с множественными поражениями кожи на фоне лимфомы после трех курсов стойкого эффекта от лечения не отмечено.

При прогнозе большой вероятности неполного удаления опухоли на первом этапе не стоит отказываться от дальнейшего лечения и следует провести повторный курс ФДТ с Радахлорином при рецидивах БКРК.

Учитывая результаты проведенного лечения фототерапевтическим лазером с Радахлорином при БКРК, нами сформированы критерии оценки диагностики и определения продолженного роста опухоли с целью планирования дальнейшего лечения для проведения повторных курсов ФДТ. Такими критериями являются:

- 1) длительно незаживающая язва в течение первого месяца (язва с серозно-геморрагической коркой, удаление которой сопровождалось кровотечением);
- 2) наличие измененной ткани с наличием валика по периферии;
- 3) наличие мелких блестящих узелков;
- 4) наличие грубых рубцов или инфильтратов;
- 5) спаянность с подлежащими тканями.

Во всех случаях для подтверждения диагноза необходимо выполнять цитологическое исследование. При наличии грубых рубцов или инфильтратов и

спаянности с подлежащими тканями целесообразно выполнять биопсию (цитологический скрининг не всегда бывает информативным).

Мы считаем, что на этапах диспансерного наблюдения пролеченных рецидивов БКРК в течение первого года должна применяться цифровая фотодокументация для оценки непосредственных результатов лечения и морфологический скрининг.

Результаты лечения зависят от планирования, по результатам которого необходимо точно рассчитать время (Т) и получить плотность энергии (Es) = 300 Дж/см² с захватом здоровых тканей не менее 0,5 см для достижения лечебного эффекта.

Новый способ лечения с применением Радахлорина стал достаточно эффективным при лечении рецидивов БКРК.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аминов С.А. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12. – СПб., 2011. – 24 с.

Aminodov S.A. Photodynamic therapy in combined treatment of patients with non-small cells lung cancer: medical candidate's thesis: 14.01.12. – Saint-Petersburg, 2011. – 24 p. (in Russian)

2. Волгин В.И., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В. и др. Использование фотодинамической терапии при лечении базально-клеточного рака кожи ушной раковины // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 15–21.

Volgin V.I., Stranadko E.F., Sokolova T.V. et al. Use of photodynamic therapy at the treatment of basal cell skin cancer of auricle // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2005. – N 3. – P. 15–21. (in Russian)

3. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2004. – № 6. – С. 6–9.

Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. et al. Basal cell skin cancer: problems of treatment and modern aspects of photodynamic therapy // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2004. – N 6. – P. 6–9. (in Russian)

4. Филоненко Е.В., Сухинин Д.Г., Крылова Г.П., Залевский Д.Ю. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия больных с базально-клеточным раком кожи с использованием препарата Радохлорин. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, Росмедтехнологий. – 2010. – 12 с.

Filonenko E.V., Sukhinin D.G., Krylova G.P., Zalevskiy D Yu. Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy of patients with basal cell skin cancer with use of Radahlorin. – Moscow: Moscow Scientific Oncologic Institute named after P.A. Gerzen. – 2010. – 12 p. (in Russian)

5. Bergh H. On the evolution of some endoscopic light delivery systems for photodynamic therapy // Endoscopy. – 1998. – Vol. 30. – P. 392–407.

Сведения об авторах

Белогов Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер» (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; тел.: 8 (3952) 77-73-23; e-mail: belonogov1962@mail.ru)

Лалетин Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)
Осипова Екатерина Александровна – студентка ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Information about the author

Belonogov Alexander Viktorovich – M.D., professor of the department of oncology and X-ray therapy of Irkutsk State Medical University, head of the department of endoscopy of Irkutsk Regional Oncologic Dispensary (Frunze str., 32, Irkutsk, 664035; tel.: +7 (3952) 77-73-23; e-mail: belonogov1962@mail.ru)

Laletin Vladimir Grigorievich – M.D., professor of the department of oncology and X-ray therapy of Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, 664003)

Osipova Ekaterina Aleksandrovna – student of Irkutsk State Medical University

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
 «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

в соответствии с приказом МЗ РФ от 28 декабря 2011 года № 1689н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи» и на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности ФС-38-01-001751 от 09.10.2014 г. оказывает высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю 12.00 – педиатрия, по видам:

- 12.00.001** Поликомпонентное лечение болезни Крона, неспецифического язвенного колита, гликогеновой болезни, фармакорезистентных хронических вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, цирроза печени с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов и методов экстракорпоральной детоксикации.
- 12.00.002** Поликомпонентное лечение ювенильного ревматоидного артрита, юношеского анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, системного склероза, юношеского дерматополимиозита, ювенильного узелкового полиартрита с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов, протезно-ортопедической коррекции и экстракорпоральных методов очищения крови.
- 12.00.003** Поликомпонентное лечение врожденных аномалий (пороков развития) трахеи, бронхов, легкого с применением химиотерапевтических и генно-инженерных биологических лекарственных препаратов.
- 12.00.004** Поликомпонентное лечение кистозного фиброза (муковисцидоза) с использованием химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов, включая генетическую диагностику
- 12.00.005** Поликомпонентное лечение врожденных иммунодефицитов с применением химиотерапевтических и генно-инженерных биологических лекарственных препаратов, под контролем молекулярно-генетических, иммунологических и цитологических методов обследования.
- 12.00.007** Поликомпонентное лечение кардиомиопатий, миокардитов, перикардитов, эндокардитов с недостаточностью кровообращения II-IV функционального класса (New York Heart Association), резистентных нарушений сердечного ритма и проводимости сердца с аритмогенной дисфункцией миокарда с применением кардиотропных, химиотерапевтических и генно-инженерных биологических лекарственных препаратов.
- 12.00.008** Поликомпонентное лечение рассеянного склероза, оптикомиелита Девика, нейродегенеративных нервно-мышечных заболеваний, спастических форм детского церебрального паралича, митохондриальных энцефаломиопатий с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов, методов экстракорпорального воздействия на кровь и с использованием прикладной.
- 12.00.011** Поликомпонентное лечение тяжелой формы бронхиальной астмы и (или) атопического дерматита в сочетании с другими клиническими проявлениями поливалентной аллергии с дифференцированным использованием кортикостероидов (в том числе комбинированных), иммуносупрессивных и иммунобиологических лекарственных препаратов.

