

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13>

Актинический кератоз: современный взгляд на проблему

Абрамова Т. В.^{1,*}, Мураховская Е. К.², Ковалева Ю. П.³

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации
123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

³ ООО «Клиника Константа»
150003, Российская Федерация, г. Ярославль, ул. Победы, д. 15

В статье обобщены сведения об актиническом кератозе, представлены современные данные литературы, посвященные вопросам эпидемиологии заболевания, особенностям клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики; отражены современные методы терапии заболевания.

Ключевые слова: актинический кератоз, сенильный кератоз, солнечный кератоз, предраковое поражение кожи, хроническое фотоповреждение, плоскоклеточный рак *in situ*, солнечное излучение, ультрафиолет, актинический хейлит, поле канцеризации

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Абрамова Т. В., Мураховская Е. К., Ковалева Ю. П. Актинический кератоз: современный взгляд на проблему. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):5–13. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13>



Actinic keratosis: actual view

Tatiana V. Abramova¹, Ekaterina K. Murakhovskaya^{2,*}, Yulia P. Kovaleva³

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

³ Clinic Constanta, LLC
Pobedy str., 15, Yaroslavl, 150003, Russian Federation

The article summarizes information about the actinic keratosis. Presented data of the literature about the prevalence of the disease, the features of the clinical picture, diagnosis, differential diagnosis and treatment of dermatosis.

Keywords: actinic keratosis, senile keratosis, solar keratosis, precancerous skin lesions, chronic photodamage, squamous cell carcinoma *in situ*, solar radiation, ultraviolet, actinic cheilitis, field of cancerization

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Abramova T. V., Murakhovskaya E. K., Kovaleva Yu. P. Actinic keratosis: actual view. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(6):5–13. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13>

■ Актинический кератоз (синонимы: солнечный кератоз, сенильный кератоз) — часто встречающееся поражение кожи, индуцированное хроническим воздействием ультрафиолетового излучения. Актинический кератоз традиционно относят к предопухолевым новообразованиям кожи, однако рядом авторов он рассматривается как ранняя стадия плоскоклеточного рака кожи *in situ* с последующим прогрессирующим течением и трансформацией в инвазивный процесс с формированием регионарных и отдаленных метастазов [1–4].

Эпидемиология

Распространенность актинического кератоза зависит от уровня естественной инсоляции региона и находится в диапазоне между 6 и 25 %. Среди населения Европы старше 40 лет распространенность актинического кератоза составляет 6–15 %, в США — 11–26 % (при этом диагноз «актинический кератоз» является вторым по частоте на дерматологическом приеме в этой стране). Самая высокая заболеваемость регистрируется в странах, близких к экватору и населенных европеоидной расой, таких как Австралия. Среди населения Австралии старше 40 лет распространенность актинического кератоза достигает 40–60 % [1, 2, 5].

Актинический кератоз встречается чаще среди мужского населения по сравнению с женским, что, возможно, связано с особенностями профессиональной деятельности (частая работа на открытом воздухе), редким применением средств защиты от солнечных лучей (косметической продукции, закрытой одежды). Актинический кератоз чаще встречается среди людей с I и II фототипом кожи по Т. Фицпатрику, гораздо реже регистрируется у людей с III и IV фототипом и практически не встречается среди населения негроидной расы. У людей старше 80 лет вероятность развития актинического кератоза в 6 раз выше по сравнению с лицами в возрасте 50–59 лет [2, 5].

Актинический кератоз представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. Согласно исследованиям, плоскоклеточному и базальноклеточному раку предшествует актинический кератоз в 65 и 36 % случаев соответственно. Десятилетний риск прогрессии очага актинического кератоза в плоскоклеточный рак составляет от 6,1 до 10,2 % [6, 7]. В Российской Федерации заболеваемость раком кожи стоит на первом месте среди всех злокачественных новообразований. Согласно статистическим данным, распространенность рака кожи (кроме меланомы) неуклонно растет, составляя 230,7 случая на 100 тысяч населения в 2007 году и 289,4 случая на 100 тысяч населения в 2017 году. В 2017 году взято на учет 68 263 пациента в впервые в жизни установленным диагнозом «злокачественное новообразование кожи» (кроме меланомы) [8]. Учитывая рост распространенности злокачественных новообразований кожи в последние десятилетия, своевременная диагностика, лечение актинического кератоза, а также его профилактика представляется актуальной проблемой.

Патогенез

В настоящее время не вызывает сомнений, что в возникновении актинического кератоза ведущую роль играет хроническое воздействие солнечного излучения, в особенности ультрафиолетовых лучей, обла-

дающих повреждающим действием на ДНК кератиноцитов. Эффект фотоповреждения кожи определяется кумулятивной дозой облучения, то есть суммарной дозой облучения, которую пациент получил в течение своей жизни. Ультрафиолетовое излучение индуцирует мутации в гене TP53 (tumor protein 53), подавляющем опухолевый рост. Белок p53, который кодируется этим геном, регулирует клеточный цикл, выполняя функцию супрессора злокачественных опухолей. Активация белка происходит при накоплении повреждений ДНК, в результате чего запускается программа апоптоза поврежденных клеток. Ультрафиолетовое излучение вызывает замену нуклеозида цитидина на тимидин в гене TP53, что приводит к инактивации этого гена. Потеря функции гена p53 приводит к развитию неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и формированию очагов актинического кератоза [2, 7, 9–11].

Другими характерными мутациями, встречающимися при актиническом кератозе, являются мутации гена-супрессора опухолей p16, мутации семейства генов RAS, регулирующих размножение клеток, мутации гена MYC и ряда других протоонкогенов. В связи с нарушениями в процессе репарации ДНК под действием ультрафиолета при некоторых генетических заболеваниях (альбинизме, синдроме Ротмунда — Томпсона, синдроме Блума, пигментной ксеродерме) актинический кератоз встречается чаще, чем в популяции. Риск появления рака кожи в молодом возрасте у больных пигментной ксеродермой повышен в 1000 раз [2, 9–11].

К факторам риска, способствующим развитию актинического кератоза, относятся фототерапия, лечение рентгеновскими лучами, использование радиоактивных изотопов для диагностики и лечения опухолей. Вероятность возникновения актинического кератоза значительно повышается при хронической иммуносупрессии, в частности при длительной химиотерапии или биологической терапии, после трансплантации внутренних органов. При иммуносупрессии, длящейся более 20 лет, риск возникновения актинического кератоза составляет 40–60 % с высокой вероятностью злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак [2, 12, 13].

В развитии актинического кератоза у пациентов с иммуносупрессией обсуждается значение вируса папилломы человека. Такие вирусы получили название бета-папилломавирусы (beta PV). Точный механизм, с помощью которого данные вирусы потенцируют развитие актинического кератоза, в настоящее время неизвестен. Предполагается, что бета-папилломавирусы ингибируют процессы репарации ДНК и апоптоз, нарушая защиту клеток-хозяев от фотоповреждения [5, 14, 15].

Клиника

Клинические подтипы актинического кератоза включают классическую (эритематозную) форму, гиперпластическую (гиперкератотическую), пигментированную, лихеноидную, атрофическую, бовеноидную формы и актинический хейлит (актинический кератоз нижней губы). У отдельных пациентов могут выявляться одновременно разные подтипы актинического кератоза [3, 5, 16].

При классической (эритематозной) форме заболевание начинается с появления пятна с нечеткими контурами и неправильными очертаниями розового цвета с неярко выраженным шелушением.



Рис. 1. Актинический кератоз, классическая форма. На коже завитка правой ушной раковины, вблизи дарвинова бугорка, выявляется слегка гиперемированное пятно розово-красного цвета около 1 см в диаметре с неправильно-округлыми очертаниями и нерезкими границами. На поверхности элемента имеется мелко- и среднеламеллярное шелушение в виде плотноватых чешуек бело-желтого цвета. При пальпации очага поверхность шероховатая, инфильтрации не отмечается. Субъективные ощущения отсутствуют

Fig. 1. Actinic keratosis, classic form. The skin of the helix of the right auricle near Darwin's tubercle features a slightly hyperemic spot of a pink-red colour about 1 cm in diameter with irregularly-rounded outlines and blurred boundaries. The surface of the spot demonstrates fine- and medium-lamellar exfoliation in the form of dense flakes of a white-yellow colour. On palpation, no infiltration is noted. Subjective sensations are absent



Рис. 2. Актинический кератоз, гипертрофическая форма. На коже левого предплечья выявляется бляшка бледно-розового цвета 0,9 см в диаметре с округлыми очертаниями, резкими границами. На поверхности элемента видны наслоения чешуек и корок бело-желтого цвета. При пальпации очага поверхность шероховатая, корки плотные. Кожные покровы открытых участков тела (лицо, задняя поверхность шеи, кисти, предплечья) истончены, с большим количеством морщин; отмечаются участки гипо- и гиперпигментации, телеангиэктазии. Кожа закрытых участков тела бледно-розовой окраски. Фототип кожи по Т. Фицпатрику. Субъективные ощущения отсутствуют

Fig. 2. Actinic keratosis, hypertrophic form. The skin of the left forearm shows a plaque of a pale pink colour, 0.9 cm in diameter with rounded outlines, sharp boundaries. The surface of the lesion features layers of scales and crusts of a white-yellow colour. On palpation, the surface of the lesion is rough, the crusts are dense. The skin of the open areas of the body (face, back of the neck, hands, forearms) is thinned and has multiple wrinkles; areas of hypo- and hyperpigmentation, telangiectasia are noted. The skin of the covered areas of the body is pale pink in colour. Skin phototype according to T. Fitzpatrick. Subjective sensations are absent

В дальнейшем очаг актинического кератоза утолщается, приобретает более четкие контуры [12]. Сформированный типичный очаг актинического кератоза (рис. 1) представляет собой одно или несколько пятен или бляшек, иногда несколько инфильтрированных, с неправильными или округлыми очертаниями, от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Цвет очагов варьирует от телесного до красно-коричневого, границы могут быть четкими или, наоборот, размытыми. Обычно очаги покрыты желтыми или белыми чешуйками; иногда на поверхности очагов формируются корочки, при снятии которых обнажается розовая поверхность и наблюдается точечное кровотечение. Некоторые очаги неразличимы при осмотре, а определяются только при пальпации за счет шероховатой, слегка выступающей над окружающей кожей поверхности. По периферии очагов актинического кератоза часто наблюдаются признаки хронического фотоповреждения в виде снижения тургора и эластичности кожи, ее истончения и морщинистости, множественных телеангиэктазий, участков гипо- и гиперпигментации [1, 4, 5, 17].

Чаще всего проявления актинического кератоза наблюдаются на открытых участках кожного покрова: в области лба, ушных раковин, кожи теменной области (лишенной волосяного покрова), нижней губы, шеи, зоны декольте, а также плеч, предплечий и тыла кистей. Субъективные ощущения в области очагов, как правило, отсутствуют. В редких случаях пациенты могут ощущать слабовыраженное жжение и зуд. Болезненность очагов при пальпации должна насторожить врача, так как может свидетельствовать о злокачественности процесса [2, 5, 16].

Гиперпластический (синонимы: *гиперкератотический, гипертрофический*) актинический кератоз представляет собой инфильтрированное пятно или бляшку с выраженными наслоениями корок и чешуек белого или желто-коричневого цвета (рис. 2). Изредка этот подтип может развиваться в кожный рог с разрастанием плотных роговых масс желто-коричневого цвета. В 15,7 % случаев в основании кожного рога выявляется участок инвазивного плоскоклеточного рака, в связи с чем при выявлении кожного рога рекомендуется проводить морфологическое исследование [18, 19].

Пигментированный актинический кератоз не ассоциирован с эритемой и обычно представлен очагом и/или очагами гиперпигментации, участками гиперкератоза. Данный вариант клинически практически неотличим от себорейного кератоза, лентиго или лентиго-малигна. Пигментированный актинический кератоз обычно наблюдается на фоне выраженных признаков хронического фотоповреждения кожи [2, 5, 16, 19].

При *лихеноидном* варианте актинического кератоза наблюдается выраженная эритема как в очаге, так и за его пределами. Субъективно пациенты могут ощущать зуд и болезненность. При *атрофическом* актиническом кератозе выявляются минимальные поверхностные изменения в виде пятен от розового до красного цвета со слабовыраженным шелушением, участками атрофии. *Актинический хейлит* представляет собой поражение красной каймы нижней губы в виде стойкого покраснения, очагов шелушения и эрозий. Пациенты могут жаловаться на постоянную сухость и появление трещин на нижней губе. В некоторых случаях эритема

и шелушение могут иметь диффузный характер, на фоне которых могут наблюдаться участки лейкоплакии [2, 5, 16, 19].

Нередко помимо сформированных очагов актинического кератоза на местах хронического воздействия солнечного света могут формироваться бессимптомные очаги актинического кератоза, представляющие собой видимо непораженную кожу, однако имеющие участки клеточной и ядерной атипии, определяемые при проведении световой конфокальной микроскопии [1]. Множественные очаги актинического кератоза на различных этапах своего развития (включая субклинические формы) на открытых участках кожи, подверженной хронической инсоляции, в настоящее время принято рассматривать как «поле канцеризации» (рис. 3) [16].

Возможны три варианта течения очагов актинического кератоза: спонтанный регресс, стабильное течение без тенденции к прогрессированию, трансформация в плоскоклеточный рак [4, 7, 12, 16].

Диагностика

Диагноз актинического кератоза, как правило, ставится на основании клинической картины. Однако отчетливых клинических признаков, по которым можно было бы различить актинический кератоз и плоскоклеточный рак кожи, нет [1, 4, 12, 16].

Клинические признаки, позволяющие предположить возможную малигнизацию актинического кератоза, сгруппированы в акроним IDBREU, где:

- I — Induration/Inflammation (уплотнение/воспаление);
- D — Diameter > 1 cm (диаметр более 1 см);
- B — Bleeding (кровоточивость);
- R — Rapid enlargement (быстрый рост);
- E — Erythema (эритема);
- U — Ulceration (изъязвление).

Помимо указанных критериев, насторожить врача должна болезненность при пальпации в области очагов [1, 12, 17].

При сомнении в доброкачественности процесса проводится биопсия кожи с последующим морфологическим исследованием. Для актинического кератоза характерны очаги гиперкератоза и паракератоза в сочетании с эластозом, дегенеративными изменениями коллагеновых волокон и дисплазией эпидермальных клеток от легкой до сильной степени выраженности (симптомы, характерные для хронического солнечного повреждения). При наличии паракератоза зернистый слой эпидермиса отсутствует. Дисплазия проявляется дезорганизацией клеточных слоев и наличием атипичных кератиноцитов с крупными плеоморфными гиперхромными ядрами. При начальных стадиях актинического кератоза наблюдается легкая степень дисплазии. Выраженная дисплазия свидетельствует о развитии плоскоклеточного рака кожи *in situ* или инвазивного плоскоклеточного рака [7, 12, 20].

При дерматоскопическом исследовании непигментированные очаги актинического кератоза на лице представлены «клубничным паттерном», определяемым как размытая эритема / красная псевдосеть (структура, состоящая из расширенных нефокусированных линейно-извитых сосудов), расположенная между волосными фолликулами (рис. 4). Волосные фолликулы открыты, заполнены желтоватыми пробками и окружены белым ореолом. При проведении дерматоскопии



Рис. 3. Поле канцеризации. Множественные очаги актинического кератоза на различных этапах развития на местах хронического воздействия солнечного света
Fig. 3. Field cancerization. Multiple foci of actinic keratosis at various stages of development in the field of chronic exposure to sunlight



Рис. 4. Актинический кератоз: дерматоскопическое изображение
Fig. 4. Actinic keratosis: a dermoscopic image

других участков кожного покрова определяются точечные сосуды [21, 22].

Признаки пигментированного актинического кератоза включают кольцевидно-зернистый паттерн, серо-коричневую псевдосеть и множественные серые, сизые или темно-коричневые точки и глобулы, окружающие волосные фолликулы. Похожая картина наблюдается и при лентигино-малигну [22, 23]. Результаты, полученные при проведении дерматоскопии, должны рассматриваться исключительно в совокупности с данными объективного осмотра и с учетом анамнеза.

Неинвазивным методом диагностики актинического кератоза является конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, чувствительность которой составляет 80 %, специфичность — 98,6 %. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия позволяет оценивать динамику процесса во время терапии, так как на близком к гистологическому исследованию уровне способна оценить клеточную атипию [4, 16, 24–26].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику актинического кератоза проводят с себорейным кератозом, дискоидной красной волчанкой, плоскими бородавками, плоскоклеточным раком, базальноклеточным раком, лентиго-малигна, солнечным лентиго, беспигментной меланомой. Плоскоклеточный рак, беспигментная меланома и лентиго-малигна практически неотличимы от актинического кератоза, поэтому требуют морфологической верификации [12, 16].

Лечение

Основным направлением в лечении актинического кератоза является деструктивная терапия с использованием физических методов воздействия (криодеструкция, кюретаж и электрокоагуляция, лазерная и радиохирургическая деструкция, хирургическая эксцизия, фотодинамическая терапия). Кроме того, применяются цитотоксические, химические и иные методы лечения [5, 13, 24].

В связи риском трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи лечение заболевания рекомендовано проводить во всех случаях [5, 16]. Решение о тактике лечения следует принимать совместно с пациентом. В исследовании К. Berry и соавт. (2017), показано, что врачам следует информировать пациентов о риске злокачественной трансформации актинического кератоза для формирования приверженности больного к терапии [27].

Метод лечения актинического кератоза определяется на основании данных о локализации, длительности заболевания, количестве очагов, возрасте, сопутствующей патологии, наличии иммуносупрессии (табл. 1) [3, 4]. При назначении терапии пациентам с множественными очагами актинического кератоза следует отдавать предпочтение методам лечения, оказывающим воздействие не только на очаги, но и окружающее их «поле канцеризации» [3, 16].

Первой линией терапии при наличии единичных очагов является **криодеструкция**. При проведении процедуры криодеструкции происходит замораживание

и кристаллизация межклеточной и внутриклеточной жидкости, что в дальнейшем приводит к разрушению клеточных мембран и нарушению микроциркуляции. Криодеструкция проводится одноцикловым (при поверхностных поражениях) или двухцикловым методом с экспозицией 20–40 секунд. В местах со слабовыраженной гиподермой (ушные раковины, нос, волосистая часть головы) экспозицию можно сократить до 10–15 секунд, повторив процедуру через три недели. В связи с низкой себестоимостью процедуры, доступностью, отсутствием необходимости в местной анестезии криодеструкция является широко используемым методом. К основным недостаткам метода относится местная воспалительная реакция после проведения процедуры и последующая гипопигментация на месте бывшего очага. В области носа и ушных раковин криодеструкцию следует проводить с осторожностью, так как при глубокой заморозке существует вероятность образования атрофических рубцов. Глубокое замораживание тканей в области волосистой части головы может приводить к поражению надкостницы, в связи с чем пациентов могут беспокоить боли в течение нескольких дней после лечения. Через 3–4 недели после проведения криодеструкции обязателен осмотр пациента, при необходимости процедуру криодеструкции повторяют. Исчезновение высыпаний наблюдается в течение трех месяцев у 68–75 % пациентов [3, 4, 12, 16].

Механический **кюретаж** чаще всего применяется для терапии гиперкератотических форм актинического кератоза, локализующихся на конечностях. Кюретаж может использоваться в сочетании с последующей электрокоагуляцией. К недостаткам кюретажа можно отнести возможность терапии только ограниченного количества видимых очагов, необходимость проведения местной анестезии, формирование гипо- и гиперпигментации, рубцов [3, 4, 12].

Для терапии единичных очагов актинического кератоза применяется **лазерная деструкция**, которая проводится с использованием CO₂- или эрбиевого лазера на иттрий-алюминиевом гранате (Er:YAG). Эффективность и безопасность лазерной терапии зависит в большей степени от опыта и навыков врача, так как в настоящее время отсутствуют единые стандарты проведения процедур при актиническом кератозе. Термическое воздействие лазерного излучения может приводить к формированию некроза краев раны, в результате чего увеличивается время заживления, развивается эритема, отечность. При применении CO₂-лазеров у пациентов с иммуносупрессией наблюдается высокий риск присоединения вторичной

Таблица 1. Методы терапии актинического кератоза в зависимости от количества очагов [3]
Table 1. Therapy for actinic keratosis depending on the number of foci [3]

Сила рекомендации	Единичные очаги (1–5 видимых или пальпируемых очагов)	Множественные очаги (6 и более очагов на одной анатомической области или «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см ²)
↑↑	1. Криотерапия	1. Ингенол мевбутат гель 2. Фотодинамическая терапия
↑	1. Кюретаж 2. 5-фторурацил 5%-ный крем 3. Имихимод 5%-ный крем 4. Ингенол мевбутат гель 5. Фотодинамическая терапия	1. Криотерапия 2. 3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте 3. 5-фторурацил 5%-ный крем 4. Имихимод 5%-ный крем 5. Лазерная деструкция
0	1. 3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте 2. Лазерная деструкция	1. Кюретаж

инфекции, в связи с чем не рекомендуется использование лазерной деструкции при выявлении иммуносупрессивного состояния. Эрбиевые лазеры обладают меньшей проникающей способностью по сравнению с CO₂-лазерами; обладают малым коагулирующим эффектом. Лазерная деструкция не позволяет получить материал для патоморфологического исследования, что является недостатком метода [4, 12].

При наличии множественных очагов возможно проведение **лазерной шлифовки** лица. У пациентов могут наблюдаться побочные эффекты в виде болезненности, воспаления, длительного периода заживления, развития пигментации и рубцовых изменений [12].

Радиохирургическая деструкция проводится под местной анестезией с использованием радиоволны большой мощности, которая вызывает незначительный разогрев в месте контакта рабочего электрода с тканью без коагуляции. Радиохирургическая деструкция противопоказана при наличии кардиостимулятора, тяжелых нарушений сердечного ритма [4].

При наличии гиперпластической формы актинического кератоза, в особенности с формированием кожного рога, а также при наличии подозрительных в отношении плоскоклеточного рака очагов предпочтительнее отдавать **хирургической эксцизии очага** с последующим проведением морфологического исследования [12, 16, 18, 19].

Для терапии множественных очагов применяется **фотодинамическая терапия** с использованием фотосенсибилизаторов, обладающих свойством избирательно накапливаться в атипичных кератиноцитах. При терапии актинического кератоза наиболее часто используются топические фотосенсибилизаторы: прещешественник протопорфирина-9, 5-аминолевулиновая кислота (ALA) и ее производное — липофильный агент метиламинолевулинат (MAL). Фотосенсибилизатор наносится на пораженные участки, через определенное время производят облучение соответствующим источником света. В присутствии световых волн определенной длины фотосенсибилизатор активируется, в пораженных клетках генерируются синглетный кислород и свободные радикалы, обладающие цитотоксическими свойствами, возникает ишемия пораженных участков, вследствие чего происходит их некроз и апоптоз. Полное разрешение очагов наблюдается в течение трех месяцев у 59–91 % пациентов после проведения двух курсов фотодинамической терапии [3, 17, 21, 22].

Преимуществом фотодинамической терапии является возможность обработки большой площади поражения за один сеанс терапии и приемлемый косметический эффект после проведения процедуры. В настоящее время не разработаны оптимальные стандарты интенсивности излучения, длины волны и дозы облучения при применении лазерных и нелазерных установок для фотодинамической терапии. Оптимальное время экспозиции после местного нанесения фотосенсибилизатора на пораженную зону также пока не определено. Побочные эффекты фотодинамической терапии схожи с эффектами, возникающими при лечении 5-фторурацилом (может наблюдаться сильная боль, эритема и отек) [3, 12, 16].

Для топической терапии актинического кератоза (в особенности при множественных очагах) применяется **5-фторурацил** (в инструкции по медицинскому

применению актинический кератоз не включен в показания к применению препарата) в виде 5%-го крема. 5-фторурацил является антиметаболитом группы структурных аналогов пиримидина, который блокирует реакции метилирования дезоксиуридиловой кислоты, что приводит к ингибированию синтеза ДНК. Метаболит 5-фторурацила встраивается в РНК, в результате чего нарушается процессинг РНК и синтез белка. Препарат наносится два раза в день в течение 2–4 недель. При применении 5-фторурацила возможно возникновение воспалительной реакции, изъязвлений, корок; могут проявляться субклинические, ранее не замеченные очаги. В некоторых случаях пациенты могут испытывать дискомфорт, зуд и болезненность в области нанесения препарата. В течение двух недель после окончания курса терапии происходит реэпителизация очагов. Клинический эффект от применения 5-фторурацила наблюдается у 50 % больных, при этом риск рецидива может составлять 55 %. Результаты рандомизированного клинического исследования, проводимого на 932 пациентах, показали, что при проведении одного курса с использованием крема, содержащего 5-фторурацил, наблюдается ремиссия до 3,5 года. В настоящее время в США и Европе доступен фторурацил в форме 0,5%-го микронизированного крема, который лучше переносится пациентами и применяется 1 раз в день в течение четырех недель. В некоторых случаях 5-фторурацил может применяться ежедневно в течение 1 недели перед криодеструкцией для повышения эффективности терапии [3, 7, 16, 17, 28].

Препаратом для топической терапии актинического кератоза является **Имихимод** в виде 5%-го крема. Имихимод (в инструкции по медицинскому применению актинический кератоз не включен в показания к применению препарата) стимулирует иммунный ответ посредством индукции интерферона-α, фактора некроза опухоли и других цитокинов. Препарат наносят на очаги 1 раз в день 2–3 раза в неделю в течение 16 недель, после чего следует 4-недельный перерыв. Если очаги актинического кератоза сохраняются, лечение продолжают еще 4 недели. Имихимод обычно хорошо переносится пациентами, однако в некоторых случаях возможно развитие эритемы, корок, эрозий и изъязвлений. Полная ремиссия после лечения имихимодом наблюдается у 84 % пациентов. В некоторых странах Европы при выраженном воспалительном ответе рекомендуют снижение дозы и кратности нанесения препарата до 1 раза в неделю или использование крема меньшей концентрации (2 или 3,75 %). После окончания лечения у 10 % пациентов могут наблюдаться рецидивы [3, 12, 17].

В США и странах Европы доступен и применяется **Ингенол мевбурат гель**, одобренный для применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2012 году. Ингенол мевбурат является индуктором апоптоза, вызывает гибель предраковых клеток вследствие митохондриального отека и цитотоксической клеточной антителозависимой реакции. Препарат выпускается в двух концентрациях: 0,05 % — для лечения очагов на коже туловища и конечностей и 0,015 % — для нанесения на очаги, локализующиеся на коже лица и волосистой части головы. Ингенол мевбурат применяется 1 раз в день в течение 2–3 дней подряд. Короткий курс терапии является

преимуществом данного метода лечения. На фоне терапии возможно развитие выраженной воспалительной реакции, отека, зуда, жжения кожи. В странах США и Европы наравне с имихимодом и фотодинамической терапией ингенол мевбутат гель является первой линией терапии у пациентов с множественными очагами актинического кератоза или имеющих «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см² [4, 12, 16, 25, 29–31].

Для лечения актинического кератоза Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрен гель, содержащий в составе **3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте** (topical 3 % diclofenac in 2,5 % hyaluronic acid gel). Механизм действия препарата при актиническом кератозе до конца не изучен. Диклофенак ингибирует фермент циклооксигеназу второго типа, что вызывает торможение биосинтеза простагландинов, в том числе простагландина E2. Циклооксигеназа второго типа в норме присутствует в тканях в ничтожно малом количестве. Увеличение количества циклооксигеназы второго типа обусловлено ее активным синтезом под действием определенных индукторов: воспалительных цитокинов, факторов роста, промоторов опухолевого роста, активированных онкогенов. В коже циклооксигеназа второго типа индуцируется в ответ на воздействие ультрафиолета. Повышение уровня циклооксигеназы второго типа и простагландина E2 в тканях ассоциировано с локальной иммуносупрессией, подавлением цитотоксической активности естественных киллеров, усиленной пролиферацией опухолевых клеток и неоангиогенезом. Ингибирование фермента циклооксигеназы второго типа, вероятно, может оказывать противоопухолевый эффект [12, 17, 32]. Гель, содержащий 3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте, рекомендован для терапии пациентов (особенно старше 75 лет) с множественными очагами актинического кератоза или имеющих «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см² [16]. Гель наносится 2 раза в день в течение 8–12 недель. Максимальное количество наносимого геля не должно превышать 8 г в сутки. Клиническая эффективность достигается через 30 дней от начала лечения; полное разрешение очагов наблюдается у 31 и 47 % пациентов через 2 и 3 месяца соответственно [12, 17]. В сравнении с 5-фторурацилом и имихимодом препарат хорошо переносится пациентами, практически не вызывает воспалительных явлений, однако является менее эффективным [17]. В настоящее время в лечении актинического кератоза исследуется эффективность

других нестероидных противовоспалительных средств, в частности пироксикама [5, 32].

При терапии актинического кератоза могут использоваться дермабразия, химические пилинги. Перед топическим лечением очагов актинического кератоза, сопровождающихся выраженным гиперкератозом, возможно предварительное применение мази с 5%-ной салициловой кислотой или топических ретиноидов. Для терапии изолированных гиперкератотических очагов может быть рекомендована комбинированная терапия с применением криодеструкции и последующим применением ингенола мевбутата геля или 5%-го имихимода [3, 16].

Заключение

Актинический кератоз является широко распространенной патологией и представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире в связи с возможностью трансформации в плоскоклеточный рак кожи. Важным аспектом снижения распространенности актинического кератоза является профилактика, для чего необходимо обучение населения грамотному использованию солнцезащитных средств (экранов) и информирование о вредных последствиях часто повторяющегося неконтролируемого воздействия солнечного облучения. Максимальную защиту от ультрафиолетового облучения обеспечивают солнцезащитные средства широкого спектра действия (с защитой от ультрафиолетовых лучей спектра А и В) с фактором защиты не ниже 30 (SPF30), которые необходимо наносить на все открытые участки кожи перед выходом на солнце. Лицам, имеющим факторы риска возникновения актинического кератоза, в особенности со светлым фототипом кожи, в летнее время необходимо избегать прямых солнечных лучей с 10:00 до 14:00, носить одежду с длинными рукавами, широкополую шляпу или зонт, не посещать солярий. Чрезвычайно важно обучение пациентов самоосмотру и выявлению очагов на подверженных хронической инсоляции участках кожного покрова для ранней диагностики и своевременного лечения актинического кератоза. Тактика лечения зависит от локализации, длительности заболевания, количества очагов, возраста, сопутствующей патологии, наличия иммуносупрессии. В некоторых случаях требуется комбинация методов терапии. В связи с риском трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи лечение заболевания рекомендовано проводить во всех случаях. При подозрении на злокачественный процесс необходимо провести морфологическое исследование. ■

Литература/References

- Schmitz L., Kahl P., Majores M. et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *JEADV*. 2016;30:1303–1307.
- Strunk T., Braaten L. R., Szeimies R.M. Актинический кератоз — обзор литературы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;5:42–52. [Strunk T., Braaten L. R., Szeimies R. M. Actinic keratosis — a literature review. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;5:42–52. (In Russ.)]
- Werner R. N., Jacobs A., Rosumeck S. et al. Methods and results report — evidence and consensus based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis — international league of dermatological societies in cooperation with the European dermatology forum. *JEADV*. 2015;29(11):2069–2079.
- Beasley K. L., Weiss R. A. Radiofrequency in cosmetic dermatology. *Dermatol Clin*. 2014;32(1):79–90.

5. De Olivera E. C. V., da Motta V. R. V., Pantoja P.C. et al. Actinic keratosis — review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400–407.
6. Criscione V. D., Weinstock M. A., Naylor M. F. et al. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer.* 2012;115:2523–2530.
7. Feldman S. R., Fleischer A.B. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis.* 2011;87(4):201–207.
8. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236 с. [Kapurin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. (eds) The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 236 p. (In Russ.)]
9. Bäckvall H., Asplund A., Gustafsson A. et al. Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. *Mutat Res.* 2005;571(1–2):65–79.
10. Padilla R. S., Sebastian S., Jiang Z. et al. Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):288–293.
11. Tomas D. Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumor. *Acta Med Croatica.* 2009;63(2):53–58.
12. Dreno B., Amici J. M., Basset-Seguín N. et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. *JEADV.* 2014;28:1141–1149.
13. Parrish J. A. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2712–2713.
14. McBride P., Neale R., Pandeya N., Green A. Sun-related factors, beta papillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2007;143(7):862–868.
15. Plasmeijer E. I., Neale R. E. Buettner P. G. Betapapillomavirus infection profiles in tissue sets from cutaneous squamous cell-carcinoma patient. *Intl J Cancer.* 2010;126(11):2614–2621.
16. Peris K., Calzavara-Pinton P. G., Neri L. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *JEADV.* 2016;30(7):1077–1084.
17. Quaedylied P. J., Tirsi E., Thissen M. R., Krekels G. A. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006;16(4):335–339.
18. Park H., Kim W., Kim H., Yeo H. Cutaneous horn in premalignant and malignant conditions. *Arch Craniofac Surg.* 2016;17(1): 25–27.
19. Сопчу Е., Сивриглу Н., Кулхачи Н. Cutaneous horns: are these lesions as innocent as they seem to be? *World J Surg Oncol.* 2004;2:18.
20. Хлебникова А. Н., Бобров М. А., Селезнева Е. В., Чанглян К. А. Морфологические особенности актинического кератоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;2:10–15. [Khlebnikova A. N., Bobrov M. A., Selezneva E. V., Changlyan K. A. Morphological features of actinic keratosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;2:10–15. (In Russ.)]
21. Zalaudek I., Giacomel J., Argenziano G. et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):951–956.
22. Хлебникова А. Н., Обыденнова К. В., Седова Т. Г., Андриухина В. В. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;(2):45–52. [Khlebnikova A. N., Obydenova K. V., Sedova T. G., Andryukhina V. V. Diagnosis of actinic keratosis by dermoscopy. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;(2):45–52. (In Russ.)]
23. Peris K., Micantonio T., Piccolo D. et al. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(11):970–976.
24. Goldenberg G. Treatment considerations in actinic keratosis. *JEADV.* 2017;31(S2):12–16.
25. Seyed Jafari S. M., Timchik T., Hunger R. E. *In vivo* confocal microscopy efficacy assessment of daylight photodynamic therapy in actinic keratosis patients. *JEADV.* 2016;175(2):375–381.
26. Pellacani G., Ulrich M., Casari A. et al. Grading keratinocyte atypia in actinic keratosis: a correlation of reflectance confocal microscopy and histopathology. *JEADV.* 2015;29(11):2216–2221.
27. Berry K., Butt M., Kirby J. S. Influence of information framing on patient decisions to treat actinic keratosis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(5):421–426.
28. Pomerantz H., Hogan D., Eilers D. et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5 %, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):952–960.
29. Rosen R. H., Gupta A. K., Tyring S. K. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):486–493.
30. Bobyr I., Campanati A., Consales V. Ingenol mebutate in actinic keratosis: a clinical, videodermoscopic and immunohistochemical study. *JEADV.* 2017;31(2):260–266.
31. Pellacani G., Peris K., Guillen C. et al. A randomized trial comparing simultaneous vs. sequential field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate on two separate areas of the head and body. *JEADV.* 2015;29(11):2192–2198.
32. Thomas G. J., Herranz P., Cruz S. B., Parodi A. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: Potential mechanism of action of diclofenac sodium 3 % in hyaluronic acid 2,5 %. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12800.

Информация об авторах

Татьяна Валерьевна Абрамова — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник научно-организационного отдела Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: abtava@mail.ru

Екатерина Константиновна Мураховская* — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: murakhovskayaek@mail.ru

Юлия Павловна Ковалева — врач-онколог, дерматовенеролог ООО «Клиника Константа»; e-mail: julietta-282005@mail.ru

Information about the authors

Tatiana V. Abramova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Senior Researcher, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: abtava@mail.ru

Ekaterina K. Murakhovskaya* — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: murakhovskayaek@mail.ru

Yulia P. Kovaleva — Oncologist, Dermatovenereologist, Clinic Constanta, LLC; e-mail: julietta-282005@mail.ru