

Актинический кератоз — обзор литературы

T. Strunk¹, L.R. Braathen², R.-M. Szeimies¹

¹ Department of Dermatology and Allergology, Klinikum Vest GmbH, Academic Teaching Hospital, Recklinghausen, Germany

Dorstener str., 151, D-45657, Recklinghausen

² Dermatology Bern, Ittigen, Switzerland

Актиническому кератозу (АК) в основном подвержены пожилые люди со светлой кожей. За последние годы в связи с демографическими изменениями увеличилась распространенность АК. Установленным фактором риска, приводящим к возникновению мутаций в антионкогене TP53 и онкогене *H-Ras*, является хроническое ультрафиолетовое воздействие (работа на открытом воздухе), которое способствует внутриэпидермальной пролиферации атипичных кератиноцитов. Термин «поле канцеризации» характеризуется наличием множественного АК в участках, подверженных УФ-облучению. Также АК называется преинвазивной плоскоклеточной карциномой или плоскоклеточной карциномой *in situ*. Риск превращения АК в плоскоклеточную карциному составляет 6—10%. Во избежание инвазивного роста рекомендуется лечение на ранних стадиях. За последние годы были разработаны различные варианты терапевтического лечения. В зависимости от степени выраженности признаков существуют методы терапии, направленные на поврежденные участки и дающие превосходные косметические и клинические результаты.

Ключевые слова: актинический кератоз, УФ-облучение, плоскоклеточная карцинома *in situ*, атипичные кератиноциты, фотодинамическая терапия.

Контактная информация: Strunk@klinikum-vest.de. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 42—52.

■ Клиническая картина актинического кератоза (АК) была описана Freudenthal в 1926 году. В 1958 году Pinkus впервые стал использовать в своих работах термин «актинический кератоз» [1]. Поскольку хроническое УФ-облучение сопровождается пролиферацией атипичных кератиноцитов в базальном слое эпидермиса, АК также называется плоскоклеточной карциномой *in situ*. За последние годы заболеваемость актиническим кератозом увеличилась. В повседневной работе дерматолога одной из наиболее частых задач является лечение АК.

Эпидемиология

АК преимущественно встречается у пациентов с бледным цветом кожи, голубыми глазами и рыжими волосами (типы кожи по Фитцпатрику I/II). Риск развития АК значительно возрастает (на 40%) у пациентов, которые легко получают солнечные ожоги в отличие от людей с темными волосами и карими глазами [2—4]. Среди европейцев в возрасте старше 40 лет распространенность данного заболевания достигает 6—15%. Мужчины в большей степени под-

вержены АК по сравнению с женщинами. С возрастом риск заболевания увеличивается: в 60 лет — на 20%, а в 70 лет — на 52% [2]. Таким образом, за последние 10 лет отмечается значительное увеличение больных с АК [3]. Причиной этого являются демографические изменения среди большинства пожилых людей. Люди, работающие на открытом воздухе, получают высокие дозы УФ и демонстрируют большую подверженность заболеванию АК по сравнению с офисными работниками [5—7]. К другим факторам риска развития АК относятся трансплантация органов и/или хроническая иммуносупрессия. После 20 лет иммуносупрессии риск появления АК составляет 40—60% с высокой вероятностью к злокачественной трансформации в плоскоклеточную карциному [8].

Патогенез

Распространенность АК связана с хроническим воздействием УФ-света, особенно ультрафиолетовых лучей спектра В. УФ-излучение приводит к мутациям в антионкогене TP53. Этот ген локализован в локусе хромосомы 17p13.1, кодирующей белок p53. p53 — важ-

ный регулятор клеточного цикла, который индуцирует апоптоз мутантных клеток. УФ-излучение вызывает типичную замену цитидина на тимидин в TP53. Это приводит к инактивации TP53, что сопровождается неконтролируемой пролиферацией генетически нестабильных кератиноцитов и развитием АК [9—11].

Кроме того, УФ-излучение приводит к мутации в кодоне 12-го онкогена *H-Ras* семейства Ras белков, который является важным регулятором сигнального пути Erk1/Erk2, ответственного за пролиферацию клеток. Следствием мутации является постоянная активация данного сигнального пути, что также сопровождается неконтролируемой клеточной пролиферацией. Эта мутация обнаруживается при непиgmentных злокачественных новообразованиях кожи, таких как актинический кератоз и плоскоклеточная карцинома (рис. 1) [12, 13]. У пациентов с меланомой, сопровождающейся метастазами, при терапевтическом использовании так называемых BRAF-ингибиторов развиваются непиgmentные злокачественные новообразования кожи в результате ятрогенного дисбаланса посредством активации H-Ras пути [14]. Неоднократно обсуждалась взаимосвязь АК и плоскоклеточной карциномы с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Zaravinos и соавт. с помощью ПЦР-анализа обнаружили наличие ДНК вируса папилломы человека в 31% случаев пациентов с АК и в 33% случаев с плоскоклеточной карциномой. Другие исследования показали значительно более высокие уровни вирусной нагрузки у больных с АК по сравнению с плоскоклеточной кар-

циномой и нормальной кожей. В отличие от данных результатов существуют исследования, продемонстрировавшие наличие ДНК ВПЧ в нормальной коже и волосяных фолликулах, что вероятно наблюдается исключительно в редких случаях [17].

Клинические проявления

АК часто обнаруживается у пожилых людей на открытых участках тела, таких как волосистая часть головы, лоб, переносица, завиток ушной раковины, подбородок, щеки, предплечья и тыльные поверхности кистей. Во многих случаях АК наблюдается на левой стороне лица, что, вероятно всего, связано с передачей УФ через стекло боковых окон автомобилей. АК клинически проявляется в виде изолированных, размером около 0,1—2,5 см, округлых, телесного цвета, эритематозных, иногда пигментированных, чешуйчатых и грубых бляшек, в редких случаях с корочкой и гиперкератозом (рис. 2). Обычно АК протекает бессимптомно. В редких случаях он сопровождается зудом и жжением и локализуется в области нижней губы (актинический хейлит) [9]. «Поле канцеризации» представляет собой изолированные участки с АК на различных стадиях развития [18]. В связи с изменчивой клинической картиной выделяют 4 подтипа АК:

- эритематозный тип;
- ороговевающий тип;
- пигментированный тип;
- тип красного плоского лишая.



Рис. 1. Модель поэтапного развития плоскоклеточной карциномы на молекулярном уровне



Рис. 2. Типичный АК на правом виске у 72-летнего пациента: края неровно очерченные, эритематозные, отсутствуют гиперкератотические участки

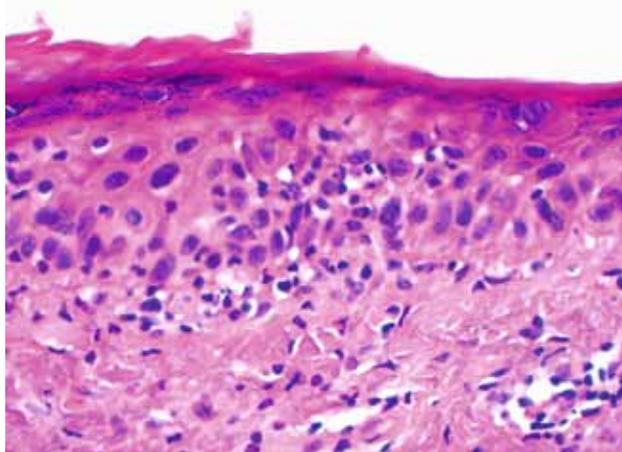


Рис. 3. Гистопатологические исследования: атрофия эпидермиса, плеоморфные кератиноциты, расположенные в нижнем слое эпидермиса на 2/3 его толщины (соответствует АК II), субэпидермальная лимфоцитарная инфильтрация, а также выраженный солнечный эластоз

Диагностика

Актинический кератоз диагностируется на основании клинической картины и медицинского осмотра. Дерматоскопия или конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) могут использоваться в случаях с неустановленным диагнозом или в случаях с пигментными образованиями. Пациентам с сильно выраженным гиперкератозом рекомендуется проводить биопсию, чтобы исключить плоскоклеточную карциному [9, 19].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз АК необходим для исключения кожных опухолей, таких как поверхностная базальноклеточная карцинома, болезнь Боуэна, плоскоклеточная карцинома, злокачественное лентиго и себорейный кератоз, а также дерматозов — псориаза, дерматофитии туловища, себорейной экземы, красного плоского лишая. С помощью биопсии важно исключить другой диагноз — порокератоз, который проявляется в области голени.

Гистопатология

Гистологическая картина характеризуется паракератозом. Эпидермис может быть акантотичен или атрофичен. В нижних слоях эпидермиса обнаруживаются атипичные плеоморфные кератиноциты с крупными ядрами и небольшим количеством цитоплазмы. В процессе развития АК количество атипичных кератиноцитов увеличивается на протяжении всего эпидермиса. Также наблюдаются фигуры митоза, дискератотичные клетки. Встречаются также солнечный эластоз, иногда — инфильтрация лимфоцитами (рис. 3). В зависимости от степени тяжести изменения эпидермиса АК можно разделить на 3 гистологических подтипа (АК I—III) по аналогии с классификацией цервикальной интраэпителиальной неоплазии (таблица) [20]. Кроме того, существует несколько гистологических вариантов АК: пигментированный, акантолитический, бовеноидный, лихеноидный и гипертрофический. Поскольку не существует цитологических различий между АК и болезнью Боуэна, АК может также рассматриваться как вариант плоскоклеточной карциномы *in situ* [21]. При разрушении базальной мембраны

Таблица

Оценка степени тяжести актинического кератоза с помощью гистологических исследований (по данным J. Röwert-Huber и др. [20])

АК I	Атипичные кератиноциты в нижнем слое эпидермиса
АК II	Атипичные кератиноциты, расположенные в нижнем слое эпидермиса на 2/3 его толщины
АК III	Атипичные кератиноциты во всей толще эпидермиса

атипичными кератиноцитами АК трансформируется в инвазивный плоскоклеточный рак [9, 22, 23].

Прогноз течения заболевания

Данные о развитии плоскоклеточной карциномы из актинического кератоза широко варьируют и составляют 0—0,53% в год [24]. Согласно работам Marks и соавт., риск превращения изолированного очага с АК в плоскоклеточный рак — 0,24%. 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% [25, 26]. Однако дальнейшие исследования демонстрируют прогрессию образования опухоли в течение 2 лет. Возраст и половые различия, а также локализация АК не влияют на образование плоскоклеточной карциномы [27]. Однако риск возникновения опухоли значительно выше у пациентов с иммунодефицитом после трансплантации органов [8]. В отличие от этих данных примерно в 15—63% случаев наблюдается спонтанная ремиссия АК, которая также является причиной высокой скорости клиренса

АК в группе плацебо при проведении рандомизированных контролируемых исследований [24, 25].

Терапия

В связи с риском развития плоскоклеточной карциномы в каждом случае рекомендуется лечение АК. Разнообразные терапевтические методы являются доступными, и для каждого пациента подбирается свой оптимальный комплекс терапевтических мер. В общем, существует выбор между терапией, направленной на изолированный участок АК или целое пораженное «поле». Последнее включает в себя лечение множественных поражений и больших областей (поле канцеризации) [28]. Кроме того, физическая терапия (смотрите ниже) отличается от иммуномодулирующей и химической (рис. 4). Комбинации препаратов также хорошо известны, особенно в случаях, трудно поддающихся терапии. В дополнение к адекватному лечению пациентов следует информировать о положительном влиянии постоянной защиты от УФ-излучения. Исследование показало, что регулярное применение солнцезащитного крема пациентами с трансплантированными органами снижает риск развития новых

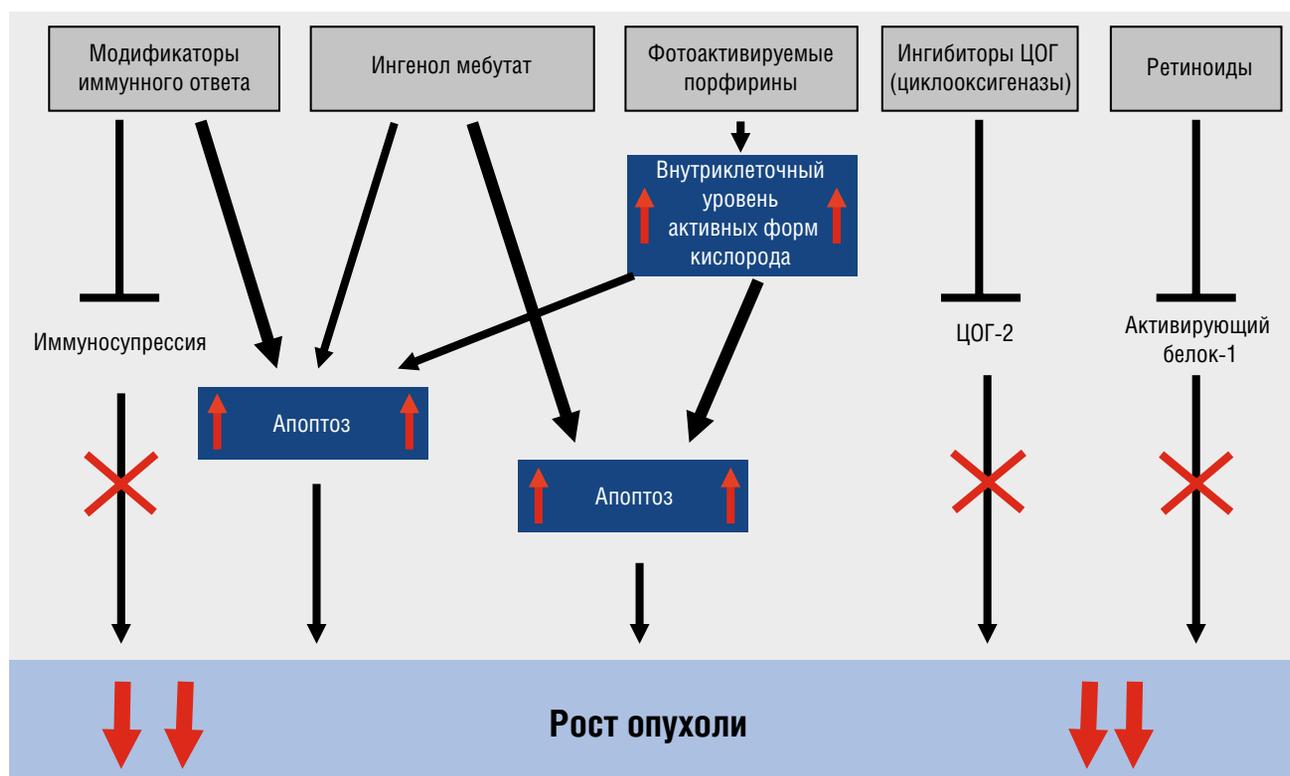


Рис. 4. Патогенетически ориентированные терапевтические подходы в лечении АК

участков с АК, а также преобразование их в плоскоклеточную карциному [29].

Терапевтические подходы, направленные на пораженную область

Физическая терапия

Одним из направлений лечения изолированных очагов АК являются различные методы физической терапии, такие как криохирургия, удаление или выскабливание, которые характеризуются быстротой и легкостью. Однако эти процедуры менее эффективны по сравнению с терапией лекарственными средствами. Это объясняется существованием только нескольких исследований, посвященных методам физической терапии. В связи с высокой стоимостью проведения клинических испытаний ни один спонсор не заинтересован в изучении этих старых методов. Исключением является криохирургия. Данная процедура часто используется для сравнения в многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях, поскольку существует много информации, касающейся эффективности, косметических результатов и стойкости действия данной терапии [30].

Криохирургия

Криохирургия представляет собой простой, эффективный и экономически выгодный терапевтический подход лечения изолированных участков с АК. Терапия с помощью жидкого азота, либо в виде спрея, либо с помощью контактной процедуры приводит к образованию кристаллов льда внутри клеток с последующим разрушением клеточных органелл. В результате разрушение ткани также вызывает воспалительные и иммунные ответные реакции [31]. С момента внедрения криохирургии процент успеха зависит только от опыта практикующего врача, но не определяется такими параметрами, как температура, продолжительность процедуры, количество повторений и расстояние, на котором она осуществляется [18, 31]. Thai и соавт. показали, что время замораживания коррелирует с эффективностью. Только в 39% случаев с АК полное клиническое выздоровление наступает через 5 секунд лечения. Однако замораживание более 20 сек. сопровождается полной ремиссией в 83% случаев поражений. В литературе данные об эффективности лечения существенно варьируют в зависимости от многих параметров, связанных с лечением, и колеблются в пределах 31—88% [31—34]. К основным недостаткам данной процедуры относятся болезненность, местная воспалительная реакция и гипопигментация в связи с сопутствующим разрушением меланоцитов [31—34]. Поэтому криохирургия подходит только для направленной терапии пораженных участков в случае легкой или умеренной степени заболевания АК. И по косметическим результатам, и по степени



Рис. 5. Тот же пациент (см. рис. 2). Флуоресцентная диагностика после 4-часовой инкубации с 5-ALA содержащим препаратом до проведения фотопроцедуры. Увеличение флуоресценции в очагах с АК является индикатором для избирательного синтеза протопорфирина IX



Рис. 6. Пациент 76 лет. Побочные эффекты через 2 дня после сочетания ФДТ и наложения 5-ALA содержащего пластыря. Покраснение и образование корочки ограничиваются местом наложения пластыря

удовлетворенности пациентами криохирургия уступает фотодинамической терапии [34].

Лазерная абляция

Абляционные лазерные процедуры с использованием CO₂ или эрбиевого лазера на иттрий-алюминиевом гранате являются альтернативными терапевтическими методами лечения изолированных участков АК в легкой или умеренной форме заболевания. Данные терапевтические методы дают временное клиническое выздоровление на 90% [35]. Кроме того, существует несколько исследований, проведен-

ных на небольшой группе пациентов, которые указывают на существование ограничений в использовании данного метода. Атипичные кератиноциты в придаточных структурах не подвергаются лазерной абляции и служат причиной клинического рецидива. К недостаткам данного метода лечения также относятся чувствительность, риск инфицирования и вероятность образования рубцов в случае усиленной лазерной терапии. Кроме того, лечение лазером не дает дерматогистологических сведений. Таким образом, в случаях с неустановленным диагнозом лазерное выжигание уступает хирургическому вмешательству [9, 18, 35].

Классическое удаление, кюретаж/бритвенная биопсия

Кюретаж и бритвенная биопсия в дополнение к классическому методу удаления пораженной области представляют собой более прогрессивные терапевтические подходы, особенно в случае с гипертрофическим АК, связанным с риском инвазии в дерму. Преимуществом данного метода является возможность дерматогистопатологической оценки, в результате чего в неясных случаях ему отдается предпочтение по сравнению с консервативными методами лечения [9]. Эффективность хирургических процедур не установлена, поскольку в доступной литературе нет ни одного исследования, посвященного сравнению данных методов с использованием современных лекарственных средств [18]. Недостатком этого метода является необходимость местной анестезии, а также риск возникновения инфекции, формирования рубцов, гипо- или гиперпигментации [9].

5-фторурацил + салициловая кислота

Препарат Actikerall® одобрен для лечения легкой или умеренной формы гиперкератического АК с 2011 года, выпускается в форме лака и представляет собой сочетание 0,5% 5-фторурацила и 10% салициловой кислоты [18]. 5-фторурацил выступает в качестве цитостатика, ингибируя синтез ДНК и подавляя деление клеток [9, 36], а салициловая кислота обладает кератолитическим действием. Таким образом, комбинированный препарат превосходит другие терапевтические методы, особенно при лечении гиперкератического АК [36]. Терапия должна проводиться ежедневно в течение 6—12 недель. В результате использования щетки возможно направленное лечение отдельных пораженных участков. Полное клиническое выздоровление может быть достигнуто в 55,4% случаев, в то время как с помощью гистологических методов обнаруживается восстановление 70% пораженных участков [36]. Такие побочные эффекты, как зуд и жжение, а также возникновение местной воспалительной реакции в случае легкой и умеренной формы заболевания проявляются на протяжении 6 недель по-

сле начала лечения более чем у 70% пациентов. Они обычно ограничиваются локальным ответом в месте применения, так что в целом терапия хорошо переносится большими [36].

Направленная фотодинамическая терапия

Лечение АК фотодинамической терапией (ФДТ) с помощью растворов Levulan® Kerastick (DUSA), содержащих 5-аминолевулиновую кислоту (ALA), одобрено в США с 2002 года [9, 18]. С 2003 года крем Metvix® (Galderma) доступен для лечения актинического кератоза, узловой и поверхностной карциномы базальных клеток и болезни Боуэна. Гель Ameluz® (Biofrontera), содержащий 5-аминолевулиновую кислоту, одобрен для использования с 2012 года. Вышеописанные препараты пригодны как для лечения отдельных участков, пораженных актиническим кератозом, так и при лечении «поля канцеризации». Также с 2010 года выпускается препарат Alacare® (Galderma), представляющий собой липкий пластырь, который содержит 8 мг 5-аминолевулиновой кислоты. С его помощью возможно лечение отдельных участков размером до 4 см². Пластырь накладывается на пораженную область без какой-либо предварительной обработки. После 4-часового инкубационного периода следует освещение красной частью спектра видимого света (630 нм, 37 Дж/см²) [18, 37, 38]. В результате двойного слепого сравнительного исследования было показано, что эффект терапии пластырь-ФДТ значительно превосходит по эффективности и косметическим результатам метод криохирургии (уровень клинического ответа через 12 недель: 82—89 и 77% соответственно для двух видов терапий). В частности, после ФДТ практически не наблюдалось поствоспалительной гиперпигментации [38]. Еще одним преимуществом является возможность направленного лечения со значительным уменьшением болезненных ощущений во время воздействия терапии. Такие побочные эффекты, как покраснение, волдыри и образование корочки, наблюдаются обычно через 1—2 дня и ограничиваются местом наложения пластыря (рис. 5 и 6) [22, 37, 38].

Поле-направленная терапия

Мутации, происходящие в кератиноцитах под действием УФ-излучения, наблюдаются во всей облученной области и строго не ограничиваются участками видимых поражений актинического кератоза. Поэтому весьма вероятно появление АК в этих областях, хотя точные цифры здесь не представлены. Так, использование препаратов и процедур на стадии раннего АК будут полезными для предотвращения образования новых очагов по крайней мере в течение определенного периода времени. Данная концепция подтверждается множеством вариантов поле-направленной терапии.

Гель на основе гиалуроновой кислоты и диклофенака натрия

Препарат Solaraze® (Almirall) разрешен для лечения АК с 2001 года, содержит в своем составе 3% диклофенак натрия и гиалуроновую кислоту и выпускается в виде геля. Точный механизм действия до конца не выяснен. Предполагается, что подавление метаболического пути арахидоновой кислоты происходит путем ингибирования фермента циклооксигеназы I и II (COX I and II), что сопровождается торможением клеточной пролиферации и ангиогенеза [9, 18]. Лечение проводится 2 раза в день на протяжении 90 дней, ремиссия возникает в 40% случаев [39]. Такие побочные реакции, как зуд, жжение, покраснение и шелушение, обычно наблюдаются редко. Поэтому данная терапия может рассматриваться в качестве метода лечения, хорошо переносимого пациентами [9, 40]. Терапия в течение 3 месяцев считается достаточно продолжительной. Тем не менее увеличение периода лечения до 6 месяцев не приводит к улучшению эффективности [9, 39].

Имиквимод

В настоящее время имиквимод, индуцирующий интерфероны и обладающий иммуномодуляторными свойствами, используется в лечении АК в трех различных концентрациях. Уровень клинического ответа препарата в концентрации 5% (Aldara®, Meda) отличается для легкой и умеренной форм АК и в зависимости от схемы лечения составляет 45—55% [41—43]. В настоящее время рекомендуется лечение 3 раза в неделю в течение 4 недель. После 4-недельного интервала следует провести повторный курс лечения [41]. В низкой концентрации (3,75%) имиквимод (Zyclara®, Meda) применяется один раз в день в течение 2 недель. Через 2 недели данный курс лечения повторяется. Уровень клинического ответа составляет примерно 35% [44]. Исследования показали, что увеличение курса использования препарата не приводит к улучшению состояния [45]. Имиквимод в концентрации 2,5% продается в США под тем же названием. Два контролируемых исследования показали схожий клинический ответ при использовании крема в концентрациях 2,5 и 3,75% (полное восстановление в 30,6 и 35,6% случаев соответственно). Оба крема на основе имиквимода (2,5 и 3,75%) проявляли эффективность, значительно превышающую действие плацебо [46]. Такие побочные эффекты, как покраснение, эрозия и образование корки, встречаются почти во всех случаях, но их появление, скорее всего, происходит при более высоких концентрациях имиквимода [45]. Вследствие существования зависимости проявления побочных эффектов от концентрации 5% имиквимод следует наносить на область, размеры которой не превышают 25 см², а препарат в концентрации 3,75% одобрен для лечения всей волосистой части головы. Тем не менее

негативное влияние лечения заключается в частично выраженных местных воспалительных реакциях с систематическими побочными эффектами (рис. 7). Поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, чтобы избежать данных процессов. Следует избегать использования имиквимода пациентами с аутоиммунными заболеваниями и при пересадке органов, сопровождающейся иммуносупрессией, вследствие риска развития иммунных реакций под действием интерферонов.

Ингенол мевбутат

Ингенол мевбутат одобрен в Европе с 2013 года для лечения участков кожи с АК размером 25 см². Он представляет собой тритерпеноид, выделенный из сока молочая (*Euphorbia peplus*). Рекомендуется лечение кожи лица и волосистой части головы в течение 3 дней в концентрации геля на основе ингенол мевбутата 0,015%, а лечение кожи туловища и конечностей следует проводить в течение 2 дней в более высокой концентрации препарата — 0,05%. Исследования,



Рис. 7. Пациент 72 лет. Геморрагическая, покрытая коркой местная реакция в очагах с АК после применения 5% имиквимода

проводимые в группе плацебо, продемонстрировали 42,2% частоту объективного ответа (полную клиническую ремиссию) на коже лица и волосистой части головы, а также 34,1% на коже туловища. На коже конечностей ремиссия наблюдалась спустя 8 недель. Частичный ответ достигал 63,9% на лице и волосистой части головы и 49,1% на туловище и конечностях [47]. Через 12 месяцев в 87% случаев наблюдается стойкий клинический эффект [47, 48]. Такие побочные эффекты, как местные воспалительные реакции на коже, характеризующиеся эритемой, отеком, появлением волдырей, корки и гнойничков, наблюдаются через 4 дня после начала лечения. Кроме того, пациенты жалуются на зуд, жжение и болезненные ощущения. Как правило, побочные эффекты исчезают в течение 2 недель. В некоторых редких случаях на протяжении нескольких месяцев может наблюдаться гиперпигментация [47]. Преимуществом терапии с использованием ингенол мebutата является очень короткий период последовательного лечения, который составляет 2 или 3 дня, но ограничивается по времени из-за воспалительной реакции. Имеющиеся в настоящее время данные касаются лечения очагов, размер которых составляет 25 см². В связи с латентным временем местного ответа требуется тщательное обследование пациентов. В данный момент проводятся клинические исследования, сравнивающие применение ингенол мebutата с другими видами терапии. Использование ингенол мebutата в концентрации 0,015% в течение 3 дней после 3-недельного курса криохирургии дает более эффективные результаты по сравнению с криохирургией на протяжении 11 недель и уменьшает появление новых очагов с АК через 12 месяцев [49, 50].

5-фторурацил

5-фторурацил, содержащийся в препарате Efidex® в концентрации 5%, одобрен с 1968 года для лечения непигментных злокачественных новообразований кожи, включая АК. Определение временных интервалов при использовании 5% фторурацила является спорным вопросом. Jury и соавт. показали, что применение данного препарата дважды в день в течение 3 недель приводит к лучшим клиническим результатам, чем 1 раз в неделю на протяжении 12 недель [51]. После 4-недельного курса степень ремиссии составляет 43% [52]. В настоящее время рекомендуется использование препарата в течение 2—4 недель. Вследствие короткого периода лечения проявление побочных эффектов ограничено, в результате чего данная схема лечения хорошо переносится пациентами [51]. Тем не менее иногда после лечения большой площади пораженных участков наблюдаются выраженные побочные эффекты (геморрагические корки), которые являются серьезным ограничением данного метода. В 90-е годы Plewig и соавт. предложили комбинированную терапию, которая включала ежедневное использование

5-фторурацила с оральным применением изотретиноина в течение 21 дня (20 мг/день). Данная терапия является эффективной, однако часто появляются эрозии и геморрагические корки, что приводит к госпитализации пациентов [53].

Фотодинамическая терапия

Для осуществления поле-направленной ФДТ в случаях с легкой и умеренной формами АК существует два фотосенсибилизатора: метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты (MAL, Metvix®) и 5-ALA наноэмульсия (Ameluz®). В обоих случаях после 3-часового периода инкубации следует воздействовать красной частью спектра видимого света (630 нм, 37 Дж/см²). Для ФДТ с MAL частота объективного ответа составляет 71—91%, в то время как лучший эффект достигается при лечении небольших участков [34, 54]. Клинические исследования эффективности ФДТ с 5-ALA содержащей наноэмульсией продемонстрировали частоту объективного ответа, равную 80—91% после терапии в течение 12 недель [55]. Продолжительная терапия с 5-ALA показала несколько лучший результат по сравнению с группой пациентов, лечение которых проводилось с использованием MAL. Тем не менее эти различия незначительны [56]. Преимуществом ФДТ является то, что данный вид терапии может проводиться «на месте» в течение одного дня под полным наблюдением и при необходимости повторения большого числа раз. В результате поле-направленной терапии возможно лечение зарождающихся очагов с АК. Это приводит к снижению дальнейшего появления АК в течение 6 месяцев у иммунокомпетентных пациентов [9, 56, 57]. Кроме того, ФДТ дает превосходные косметические результаты. По сравнению с криотерапией ФДТ демонстрирует гораздо лучшие косметические результаты спустя 3 месяца после лечения, что также отражается на состоянии пациентов [34]. В целом после ФДТ у пациентов с поврежденной кожей наблюдается ее видимое разглаживание с меньшим покраснением, количеством пигментных пятен и телеангиэктазий [56]. Тем не менее в некоторых случаях освещение сопровождается болевыми ощущениями, что представляет серьезную проблему. Пациенты с АК, расположенным на коже лица и волосистой части головы после тяжелых солнечных ожогов, в случаях с I типом кожи по Фитцпатрику и лиц мужского пола с большей вероятностью испытывают боль при освещении. Поэтому имеет смысл ограничить область лечения до меньшего размера и проводить ФДТ ступенчато с целью уменьшения болевых ощущений. Рекомендуется также применять охлаждение или блокаторы нервов при лечении крупных участков [58]. Также через 1—2 дня после терапии появляются побочные эффекты, такие как покраснение, волдыри, гнойнички и корки в обрабатываемой области [56]. Более ща-

дящая процедура заключается в применении так называемого естественного дневного света (NDL-PDT), при которой пациенты находятся при дневном свете в течение 30 минут после нанесения MAL. Первые результаты показывают хорошую частоту объективного ответа при лечении АК от легкой до умеренной форм и меньшее проявление побочных эффектов, чем в случае с классическим использованием красного света [59, 60]. Совсем недавно управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии зарегистрировало MAL в сочетании с дневным светом в качестве терапии для лечения АК.

Комбинированные процедуры

Применение комбинированных процедур может быть полезным в случаях с АК, не поддающихся лечению. Также предполагается, что сочетание методов с различным механизмом действия приводит к лучшим долгосрочным результатам [61].

В первую очередь следует отметить метод лечения с помощью импульсного углекислого лазера, за которым следует ФДТ. Предварительная обработка с помощью лазера или мезотерапия приводит к увеличению проникновения ALA или MAL, что сопровождается повышением концентрации протопорфирина IX в ткани-мишени, и в результате значительно увеличивается эффективность ФДТ [61, 62]. В клиническом исследовании, проведенном Togsverd-Bo с соавт., было установлено, что после однократного использования ФДТ 67% поражений полностью исчезают, а частота объективного ответа комбинированной процедуры возрастает до 90% [61]. Существуют данные о повышенной эффективности комбинированной терапии, включающей ФДТ и имиквимод 5% [63] или 5-фторурацил и крем Имиквимод [64]. Также сочетание поле-направленной терапии с лечением отдельных пораженных участков представляет собой возможный вариант для трудноизлечимых случаев АК. Например, предлагается использование геля на основе диклофенака натрия с последующим лечением с помощью лака, содержащего 5-фторурацил, в случае с остаточным гиперкератическим АК. Даже при наличии нескольких клинических исследований с небольшим числом пациентов имеет смысл использовать комбинацию

процедур в тяжелых и трудно поддающихся лечению случаях заболевания. Поскольку АК является хроническим заболеванием, лечение проводится с целью продления периода наступления ремиссии. Таким образом, сочетание различных методов терапии превосходит монотерапию [61—64].

При выборе терапевтической схемы лечения в первую очередь следует учитывать результаты клинических исследований и пожелания пациентов. В зависимости от возникновения АК-поражений целесообразно начинать с монотерапии для лечения изолированных участков или целого «поля». Окончательную оценку следует проводить через 3 месяца после завершения терапии. В случаях с полной клинической эффективностью рекомендуется осуществлять регулярные осмотры. При недостаточном заживлении после 3-месячного курса лечения его следует повторить или заменить другим видом терапии или провести комбинированные процедуры. В случаях с существенным увеличением риска превращения АК в плоскоклеточную карциному необходимо как можно чаще консультироваться с врачом.

Заключение

Основной причиной актинического кератоза является хроническое воздействие УФ. Существенную роль играет использование соответствующих методов защиты от УФ (одежда, солнцезащитные средства). Лечение АК рекомендуется вследствие риска возникновения плоскоклеточной карциномы примерно в 6—10% случаев. Существуют многочисленные терапевтические методы лечения отдельных очагов или целых пораженных областей. Недавно утвержденные методы обладают высокой эффективностью, что подтверждается рядом критериев, полученных в ходе исследований. При выборе подходящей терапии следует обсудить это с пациентом. Иногда бывает полезным изменение схемы лечения вследствие хронического течения данного заболевания. В трудно поддающихся лечению случаях заболевания или при появлении ранних рецидивов может помочь комбинированная терапия. Пациента следует информировать о необходимости долгосрочного лечения и профилактики (световая защита). В неясных клинических случаях необходимо провести биопсию, чтобы исключить плоскоклеточную карциному. ■

Литература

1. Pinkus H. Keratosis senilis: a biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol* 1958; 29: 193—207.
2. Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J. et al. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1154—9.
3. Schaefer I., Augustin M., Spehr C. et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany — analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 28: 309—13.

4. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z. et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167(Suppl 2): 36—42.
5. Hensen P., Müller M.L., Haschemi R. et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 345—54.
6. Oldenburg M., Kuechmeister B., Ohnemus U. et al. Actinic keratosis among seafarers. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 787—96.
7. Schmitt J., Seidler A., Diepgen T.L. et al. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 291—307.
8. Ulrich C., Schmook T., Nindl I. et al. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol* 2003; 149(Suppl 2): 40—2.
9. Babilas P., Landthaler M., Szeimies R.M. Actinic keratoses. *Hautarzt* 2003; 54: 551—62.
10. Luo J.L., Tong W.M., Yoon J.H. et al. UV-induced DNA damage and mutations in Hupki (human p53 knock-in) mice recapitulate p53 hotspot e.g. in sun-exposed human skin. *Cancer Res* 2001; 61: 8158—63.
11. Tomas D. Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumor. *Acta Med Croatica* 2009; 63(Suppl 2): 53—8.
12. Pierceall W.E., Goldberg L.H., Tainsky M.A. et al. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog* 1991; 4: 196—202.
13. Ratushny V., Gober M.D., Hick R. et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012; 122: 464—72.
14. Lacouture M.E., Duvic M., Hauschild A. et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 2013; 18: 314—22.
15. Zaravinos A., Kanellou P., Spandidos D.A. Viral DNA detection and RAS mutations in actinic keratosis and nonmelanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2009; 162: 325—31.
16. Weissenborn S.J., Nindl I., Purdie K. et al. Human Papilloma Virus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 93—7.
17. Pfister H. HPV and skin dose. *Hautarzt* 2008; 59: 26—30.
18. Nashan D., Meiss F., Muller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses—a systematic review. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 14—32.
19. Branzan A.L., Landthaler M., Szeimies R.M. In vivo confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Lasers Med Sci* 2007; 22: 73—82.
20. Röwert-Huber J., Patel M.J., Forschner T. et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156 (Suppl 3): 8—12.
21. Cockerell C.J. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1 Pt 2): 11—7.
22. Cockerell C.J. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): The code 34—6.
23. Ramos-Ceballos F.I., Ounpraseuth S.T., Horn T.D. Diagnostic concordance among dermatopathologists using a three-tiered keratinocytic intraepithelial neoplasia grading scheme. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 386—91.
24. Werner R.N., Samman A., Erdmann R. et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169: 502—18.
25. Marks R., Foley P., Goodman G. et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115: 649—55.
26. Dodson J.M., DeSpain J., Hewett J.E. et al. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029—31.
27. Fuchs A., Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1099—101.
28. Braathen L.R., Morton C.A., Basset-Seguín N. et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1063—6.
29. Ulrich C., Jürgensen J.S., Degen A. et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009; 161 (Suppl 3): 78—84.
30. Patel G., Armstrong A.W., Eisen D.B. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* doi:10.1001/jamadermatol.2014.1253. [Epub ahead of print].
31. Andrews M.D. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2365—72.
32. Thai K.E., Fergin P., Freeman M. A prospective study of the use of Cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004; 43: 687—92.
33. Kaufmann R., Spelman L., Weightman W. et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol* 2008; 158: 994—9.
34. Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic-Fijan S. et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258—262.
35. Wollina U., Konrad H., Karamfilov T. Treatment of common queue and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 2001; 3: 63—6.
36. Stockfleth E., Kerl H., Zwingers T. et al. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1101—8.
37. Hauschild A., Stockfleth E., Popp G. et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1066—74.
38. Szeimies R.M., Stockfleth E., Popp G. et al. Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. *Br J Dermatol* 2010; 162: 410—4.
39. Pflugfelder A., Welter A.K., Leiter U. et al. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 Months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 48—53.
40. Iraj F., Siadat A.H., Asilian A. et al. The safety of diclofenac for the management and treatment of actinic keratoses. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 167—72.
41. 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. *Br J Dermatol* 2007; 157: 133—41.
42. Leibold 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: 714—21.
43. Korman N., Moy R., Ling M. et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005; 141: 467—73.
44. Swanson N., Abramovits W., Berman B. et al. 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: 582—90.
45. Hanke C.W., Beer K.R., Stockfleth E. et al. 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 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 573—81.
46. Swanson N., Smith C.C., Kaur M. et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: two phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 1278—82.

47. Lebowitz M., Swanson N., Anderson L.L. et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1010—9.
48. Lebowitz M., Shumack S., Stein Gold L. et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 666—70.
49. Berman B., Goldenberg G., Hanke C.W. et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel 3 weeks after cryosurgery of actinic keratosis: 11-week results. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 154—60.
50. Berman B., Goldenberg G., Hanke C.W. et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 741—7.
51. Jury C.S., Ramraka-Jones V.S., Gudi V. et al. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efudix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. *Br J Dermatol* 2005; 153: 808—10.
52. Loven K., Stein L., Furst K. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5 % fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002; 24: 990—1000.
53. Sander C.A., Pfeiffer C., Kligman A.M. et al. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(2 Pt 1): 236—8.
54. Szeimies R.M., Karrer S., Bäcker H. Therapeutic options for epithelial skin tumors. Actinic keratoses, Bowen's disease, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Hautarzt* 2005; 56: 430—40.
55. Dirschka T., Radny P., Dominicus R. et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 825—36.
56. Szeimies R.M., Torezan L., Niwa A. et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; 167: 150—9.
57. Apalla Z., Sotiriou E., Chovarada E. et al. Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2010; 162: 171—5.
58. Morton C.A., Szeimies R.M., Sidoroff A. et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications — actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 536—44.
59. Wiegell S.R., Fabricius S., Stender I.M. et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ H in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1083—90.
60. Szeimies R.M., Basset-Seguín N., Rubel D. et al. Efficacy and safety of methyl aminolaevulinate cream activated by daylight in actinic keratosis: two randomized, investigator-blinded, controlled phase 3 studies in Europe and Australia. *Br J Dermatol* 2014; 171(Suppl. 4): 76.
61. Togsverdt-Bo K., Haak C.S., Thaysen-Petersen D. et al. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1262—9.
62. Torezan L., Chaves Y., Niwa A. et al. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1197—201.
63. Serra-Guillén C., Nagore E., Hueso L. et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 131—7.
64. Ondo A.L., Padilla R.S., Miedler J.D., Cockerell C.J. et al. Treatment-refractory actinic keratoses successfully treated using simultaneous combination topical 5-fluorouracil cream and imiquimod cream: a case-control study. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1469—76.
65. Reifenberger J., Schön M.P. Cutaneous epithelial tumor. Molecular biology and pathogenesis-based therapy. *Hautarzt* 2003; 54: 1164—70.

Конфликт интересов

T. Strunk в роли исследователя участвовала в клинических испытаниях, осуществляемых компаниями Almirall, Biofrontera, Galderma и Leo, получив от Biofrontera и Galderma гонорар за консультирование и проведение лекций

L.R. Braathen в роли исследователя принимал участие в проведении клинических испытаний компанией Photocure, также получив от нее гонорар за консультирование и чтение лекций

R.-M. Szeimies в качестве исследователя принимал участие в клинических испытаниях, осуществляемых компаниями Almirall, Biofrontera, Galderma и Leo, получив от них, а также от компании MEDA гонорар за проведение консультаций и лекций по вопросу фотодинамической терапии. R.-M. Szeimies входит в состав консультативного совета компаний Almirall, Biofrontera, Galderma и Leo. Также он участвует в разработке препаратов, содержащих 5-аминолевулиновую кислоту, и светодиодных ламп для проведения фотодинамической терапии