

Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., Иванова М.С.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Актинический кератоз является предраковым заболеванием, возникает в результате длительного или частого воздействия УФ-излучения на кожу. Лечение актинического кератоза служит эффективной профилактикой озлокачествления процесса. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является самым современным методом лечения актинического кератоза. Было обследовано и пролечено 40 больных актиническим кератозом методом ФДТ с применением препарата 5-аминолевулиновой кислоты («Аласенс») и терапевтической импульсной лампы «Биоспек». Показана высокая эффективность методики, подтвержденная результатами гистологического, акустического исследования кожи и показателями антиоксидантного статуса.

Ключевые слова: актинический кератоз; фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., Иванова М.С. Особенности патогенеза, клинической картины и лечения актинического кератоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(1): 34-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-1-34-37>

Vasenova V.Yu., Butov Yu.S., Ivanova M.S.

FEATURES OF PATOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION AND TREATMENT OF ACTINIC CERATOSIS

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

Actinic keratosis is a precancerous condition, which occurs as a result of prolonged or frequent exposure to UV radiation on the skin. Treatment of actinic keratosis is effective prevention of malignancy process. Photodynamic is the most modern method of treatment of actinic keratosis. 40 patients with actinic keratosis were examined and treated by the photodynamic method using 5-aminolevulinic acid ("Alasens") and therapeutic "Biospec" flash lamp. The high effectiveness of this method is confirmed by the results of histology, acoustic study of the skin and indicators of antioxidant status.

Key words: actinic ceratosis; photodynamic therapy.

For citation: Vasenova V.Yu., Butov Yu.S., Ivanova M.S. Features of patogenesis, clinical presentation and treatment of actinic ceratosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2017; 20(1): 34-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-1-34-37>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20 Dec 2016

Accepted 24 Jan 2017

Большинство злокачественных опухолей кожи развиваются на фоне заболеваний, классифицируемых как «предраковые поражения кожи». Актинический кератоз (АК) – предзлокачественный дерматоз, характеризующийся атипией кератиноцитов, включающей стадии от фотоповреждения кожи до плоскоклеточного рака *in situ* [1].

Для корреспонденции:

Васенова В.Ю., доктор мед. наук, профессор кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия. E-mail: vasenova@mail.ru.

For correspondence:

Vasenova V.Yu. MD, PhD, Professor of department of skin disease and cosmetology faculty of postgraduate education Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: vasenova@mail.ru.

Information about authors:

Vasenova V.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-6090-9676>;
Butov Yu.S., <http://orcid.org/0000-0002-6855-4769>.

Этиопатогенез. АК чаще возникает на участках кожи, подверженных длительному ультрафиолетовому облучению (УФО) (как природному, так и искусственному). АК наиболее часто развивается у светлокотых жителей южных регионов, в основном с I–II фототипами кожи. Различают острый и хронический АК. Острый возникает у пациентов, получивших большую дозу солнечного излучения за короткое время, хронический – у регулярно облучаемых в течение всей жизни лиц, в результате чего накапливается значительная доза инсоляции [2]. АК чаще встречается у пожилых мужчин, нередко он развивается у реципиентов внутренних органов и больных, получающих иммуносупрессивную терапию [3, 4]. Распространенность АК повышается с возрастом, так у европеоидов в возрасте 20–29 лет он встречается у 10% населения, к возрасту 70 лет эта цифра возрастает до 80% [1]. Несмотря на это, наиболее значимым оказывается возраст, в котором человек получил наибольшую кумулятивную дозу УФО, так такое воздействие в детстве наиболее опасно и влечет за собой риск развития клинических проявлений заболевания уже в юном

возрасте [1, 3]. Более 90% всех очагов АК расположены на открытых УФО участках тела: на голове, шее, предплечьях, тыле кистей [1].

Центральную роль для инициирования развития АК играет хроническое воздействие УФВ-излучения (с длиной волны от 290 до 320 нм), которое вызывает повреждение ДНК кератиноцитов и подавление опухоли-супрессирующего белка p53 – транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл, вследствие чего запускается неконтролируемый рост генетически дефектных опухолевых клеток. Мутировавшим клеткам удается избежать апоптоза и иммунологического контроля, и они продолжают пролиферировать и развиваться в клинически выраженные предраковые образования [4]. Некоторые врожденные заболевания, такие как альбинизм, пигментная ксеродерма, синдром Ротмунда–Томпсона характеризуются нестабильностью генома в результате дефекта генов, участвующих в репарации ДНК или передаче сигнала о повреждении ДНК в ответ на мутагенное действие УФ-излучения, что также способствует развитию АК. Также нельзя исключать ассоциации солнечного кератоза с персистенцией вирусов папилломы человека (ВПЧ 16, 18, 36 серовары).

Обычно очаги АК персистируют годами, но возможно и спонтанное исчезновение элементов. Внезапный рост очагов АК с формированием резких границ и неправильных очертаний указывает на возможную трансформацию в плоскоклеточный рак, что вызывает необходимость обязательного гистологического исследования [5].

Клиническая картина. Начальная стадия формирования очагов поражения (*эритематозная форма АК*) характеризуется появлением на атрофичной коже волосистой части головы, лица, шейно-воротниковой зоны и тыльной стороны кистей рук, пятен розоватого или телесного цвета, покрытых микротрещинами с экссудатом, который в последующем ссыхается в плотно сидящие чешуйки и корочки. Процесс сопровождается сухостью кожи, ее провисанием, потерей эластичности, появлением глубоких морщин, множественными телеангиоэктазиями.

Иногда очаги имеют окраску нормальной кожи, поэтому лучше различимы при пальпации или ярком освещении. В соответствии с теорией «полевой канцеризации» в эпидермисе видимо неизменной кожи так же присутствуют атипичные кератиноциты.

Позже развиваются шелушащиеся эритематозные папулы и бляшки, выраженная койлодермия, сопровождающаяся повышенной пигментацией элементов (*пигментная форма АК*). Очаги поражения склонны к периферическому росту и могут увеличиваться в размерах до 10 см, на них формируется гиперкератоз в виде плотно сидящих серовато-желтых чешуек или корок (*кератотическая форма АК*), в ряде случаев могут формироваться пустулезные элементы. При попытке удалить чешуйку отмечается болезненность – характерный симптом для АК. Поверхность пораженной кожи жесткая, шершавая, на ощупь напоминает наждачную бумагу. Наряду с гиперкератотическими и пигментными элементами при АК могут развиваться опухолевые элементы типа кожного рога, сочетаться с актиническим хейлитом.

Актинический хейлит – характеризуется лихеноидным типом актинических кератом на красной кайме губ (чаще нижней). На ранних стадиях губы сухие, потрескавшиеся, покрыты корками, бляшками, граница красной каймы с окружающей кожей размыта.

В отдельных случаях проявления АК сопровождаются жжением, зудом, болезненностью и кровоточивостью.

Гистологическая картина. Гистологически АК характеризуется интраэпидермальной атипией кератиноцитов (в 100% случаев) с нарушенной архитектурой и высокой митотической активностью, акантозом, паракератозом, гиперкератозом и дермальным эластозом [2, 4].

Выделяют три ведущих гистологических морфотипа кератом: гипертрофический, атрофический и бовеноидный [6–9].

Гипертрофический морфотип – наиболее распространен и характеризуется умеренно выраженным гиперкератозом, акантозом, чередующимся с участками паракератоза. В нижних $2/3$ эпидермального пласта отмечается дискомплексация рядов кератиноцитов. Местами в шиповатом слое обнаруживают небольшие очаги спонгиоза и атипию отдельных кератиноцитов. Наблюдается базофильная деструкция коллагеновых волокон сосочкового слоя дермы, вокруг сосудов поверхностного сплетения умеренная гистиоцитарная инфильтрация.

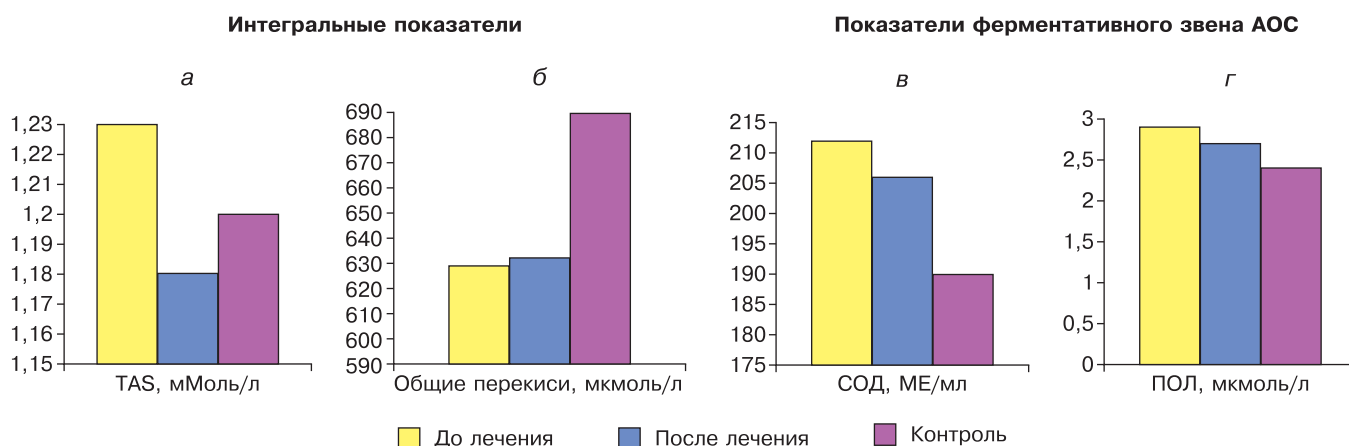
Атрофический морфотип характеризуется атрофией всего эпидермиса с явлениями легкого гиперкератоза, атипией клеток базального слоя, наличием узких акантолитических тяжей в поверхностных отделах дермы.

Бовеноидный морфотип гистологически неотличим от болезни Боуэна. На этой стадии развития АК расценивается как рак *in situ*. При этом выявляют акантоз с удлинением и утолщением эпидермальных выростов, гиперкератоз и очаговый паракератоз. Шиповатые клетки располагаются беспорядочно, многие из них с резко выраженной атипией крупных гиперхромных ядер. Часто обнаруживают крупные многоядерные клетки с интенсивно окрашенными ядрами, встречаются фигуры митозов. Формируются очаги дискератоза.

АК следует дифференцировать от себорейных кератом, дискоидной формы красной волчанки, кожного рога, вульгарных бородавок и др.

Лечение. Общепринятой тактикой лечения АК, ввиду возможной активной пролиферации и злокачественной трансформации клеток в очагах, является устранение кератом [5]. Разработаны и широко применяются методы хирургического и неинвазивного воздействия на очаги кератоза. Среди традиционных хирургических методов лечения АК наиболее распространены криодеструкция, лазерная шлифовка, тангенциальное иссечение, электродиссекция. К распространенным неинвазивным методам относят химические пилинги и аппликации 5-фторурацила. В последнее время хорошие результаты продемонстрировала наружная терапия иммуномодулирующим препаратом имиквимод [6].

Недостатком вышеперечисленных методов (как хирургических, так и неинвазивных) является риск развития рецидивов АК после их применения,



Показатели про- и антиоксидантных реакций у пациентов с возрастными изменениями кожи.

а – показатели ферментного звена антиоксидантного статуса; *б* – показатели общих перекисей; *в* – показатели супероксиддисмутазы; *г* – показатели перекисного окисления липидов.

обусловленный неспецифичностью этих методов по отношению к атипичным пролиферирующим клеткам. Вновь появившиеся высыпания могут оказаться частично недолеженными старыми, а частично – новыми, формирующимися из атипичных клеток, оставшихся в глубине фолликулов, или из атипичных клеток на ближайших необработанных участках видимо здоровой кожи.

Инвазивные методы зачастую требуют местной анестезии и сопровождаются такими осложнениями, как гипер- и гипопигментации, образование рубцов и замедленное заживление ран. Поэтому они применяются, как правило, для лечения единичных небольших очагов. Эффективность же наружных химических препаратов составляет, в зависимости от метода от 50 до 75%.

Золотым стандартом во всем мире является лечение АК методом фотодинамической терапии (ФДТ), интерес к которой продиктован ее эффективностью и неинвазивностью. Для лечения используют фотосенсибилизаторы (аласенс, метвикс, фотогем, родохлорин и др.), применяемые аппликационно, и терапевтическая лампа непрерывного или импульсного красного света, излучающая длину волны 650–760 нм [10–16].

Дневной свет все чаще применяется в качестве источника облучения для местной ФДТ, такой метод является оптимальным для облучения больших участков кожного покрова и является абсолютно безболезненным [17, 18]. Преимущество фотодинамической терапии заключается в селективности воздействия на атипичные клетки, максимальное их уничтожение даже на видимо неизмененных участках кожи.

Под нашим наблюдением находились 40 амбулаторных больных АК (11 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 50 до 80 лет (средний возраст $65,9 \pm 6,28$ года), из них у 21 были единичные очаги, у 19 – распространенные множественные в виде очажков дискератоза на эритематозном основании.

У пациентов было обнаружено и пролечено 95 очагов, от 1 до 10 на пациента (в среднем 3 у каждого больного), диаметр которых варьировал от 0,2 до 4 см, из них 15 очагов были локализованы в области носа, 30 – в области лба и волосистой части головы (скальп у мужчин), 20 – в области щек, 2 – в периорбитальной области, 15 – в височной, 1 – на ушной раковине, 12 – на

туловище, преимущественно в зоне декольте и кистей рук. У всех пациентов наблюдались многочисленные очаги АК на коже височных областей ушных раковин в виде очажков дискератоза на эритематозном основании и другие проявления фотоповреждений, включая различные формы нарушения пигментации, сухость, грубый микрорельеф и глубокие морщины. У 40% пациентов диагностирована эритематозная форма, у 30% – кератотическая, у 10% – пигментная, у 20% – сочетание вышеперечисленных форм АК. В результате терапии наблюдалось полное клиническое разрешение элементов очагов, расположенных на лице и скальпе после одной процедуры. При локализации на ушной раковине, в зоне декольте и на кистях понадобилось две процедуры, чтобы добиться полной клинической ремиссии.

Для определения степени накопления аласенса в коже и контроля ФДТ оценивали спектр флуоресценции порфиринов с помощью лазерной электронно-спектральной установки (ЛЭСА-01-БИОСПЕК).

У пациентов проанализированы интегральные показатели системы про- и антиоксидантных реакций до и через 1 мес после проведенной процедуры, такие как: общий антиоксидантный статус, а также ферментное звено антиоксидантного статуса: активность супероксиддисмутазы и глутамилпероксидазы. Выявлена повышенная генерация свободных радикалов и усиленное перекисное окисление липидов (ПОЛ), индуцированное УФ у пациентов с фотоповрежденной кожей.

Мы обнаружили повышение уровня ПОЛ в 1,7 раза по сравнению с контролем (см. **рисунок**), что говорит об активации процессов ПОЛ с образованием первичных (гидроперекиси и диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов. Накопление продуктов ПОЛ и снижение активности антиоксидантной системы (АОС) приводит к развитию оксидантного стресса, в результате чего нарушается целостность клеточных мембран, что впоследствии приводит к преждевременной гибели клетки. После проведенного лечения данные показатели понижаются, но не достигают нормальных величин.

При первичном гистологическом исследовании биоптатов, взятых от 4 пациентов, у 2 был диагностирован гипертрофический, у 1 – боуэноидный, у 1 – атрофический тип АК. Гистологически в зонах АК

наблюдалась интраэпидермальная атипия кератиноцитов (в 100% случаев) и нарушение архитектоники.

При контрольном гистологическом исследовании у этих же 4 больных, проведенном через 2 мес после окончания терапии, у пациентов с гипертрофическим морфотипом АК полностью восстанавливается структура эпидермиса и уменьшается базофильная деструкция коллагеновых волокон дермы, у 1 пациента с боуэноидным вариантом АК удалось добиться нормализации дифференцировки клеток и толщины эпидермиса, полностью разрешились воспалительные изменения.

Для объективной оценки эффективности результатов лечения было проведено механическое акустическое исследование кожи у 20 больных. Для этого был использован акустический медицинский диагностический прибор АМДП (патент В.Н.Федоровой) [7], позволяющий измерять скорость распространения поверхностных волн частотой 1,5–2 кГц вдоль поверхности кожи. До лечения наблюдалось повышение скорости распространения поверхностной волны в коже в 1,5 раза, по сравнению с неповрежденной контрлатеральной зоной, после проведенной терапии, акустическое сканирование показало, что скорость распространения поверхностной волны снизилась на 50–72%, максимальное снижение скорости было отмечено в зоне наиболее выраженных клинических проявлений очагов АК. Эти данные свидетельствуют о нормализации эпидермальной и дермальной структур.

Таким образом, данный метод является эффективным неинвазивным способом оценки динамики лечения АК.

Результаты проведенного исследования показали, что процедура ФДТ эффективна и безопасна для лечения всех форм актинического кератоза у пациентов независимо от их половой принадлежности. Показано применение ФДТ в целях предупреждения трансформации актинических кератом в злокачественные новообразования и устранения косметических дефектов кожи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкред Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., Вольф К. *Дерматология Фитцпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; 2015. т. 2: 1401–25.
2. Хлебникова А. Н., Селезнева Е.В. Актинический кератоз. *Consilium medicum. Онкодерматология, дерматология*. 2010; 2 (Прил.): 9–13.
5. Бутов Ю.С., Ахтымов С.Н. *Практическая дерматокосметология: Учебное пособие*. М.: Медицина; 2003: 357–9.
7. Фаустова Е.Е., Федорова В.Н. Куликов В.А. Способ неинвазивного измерения скорости распространения акустических колебаний в эластичной ткани. Патент РФ №2362487 опубл. 27.07.09. Бюл. №21.
8. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. *Дерматоонкология*. М.: Медицина для всех; 2005: 332–58.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J., eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
2. Khlebnikova A. N., Selezneva E. V. Actinic keratosis. *Consilium medicum. Russian Journal. Oncodermatology, Dermatology*. 2010; 2 (Suppl.): 9–13. (in Russian)
3. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149(Suppl. 66): 31–3.
4. Roewert-Huber J., Stockfleth E., Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157(Suppl. 2): 18–20.
5. Butov Yu.S., Akhtyamov S.N. *Practical dermatocosmetology*. Moscow: Medicine; 2003: 357–9. (in Russian)
6. Torres A., Storey L., Anders M., Miller R.L., Bulbulian B.J., Jin J., et al. Immune-mediated changes in actinic keratosis following topical treatment with imiquimod 5% cream. *J. Transl. Med.* 2007; 5: 71–8.
7. Faustova E.E., Fedorova V.N., Kulikov V.A. A method of non-invasive measurement of the propagation velocity of acoustic waves in the elastic fabric. Patent RF 2362487 published 27.07.2009 bulletin №21. (in Russian)
8. Galil-Ogly G.A., Molochkov V.A., Sergeev Yu.V. *Dermatooncology*. Moscow: Medicine for all; 2005: 332–58. (in Russian)
9. Ackerman A.B., Mones J.M. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(Suppl. 1): 9–22.
10. Cockerell C.J., Wharton J.R. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J. Drugs Dermatol.* 2005; 4(Suppl. 4): 462–7.
11. Morton C.A., Wulf H.C., Szeimies R.M., Gilaberte Y., Basset-Seguín N., Sotiriou E., et al. Practical approach to the use of daylight PDT with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015; 29(9): 1718–23.
12. Braathen L.R., Morton C.A., Szeimies R.M. 15th Annual Congress of the European Society for Photodynamic Therapy in Barcelona, Spain, February 12–13, 2016. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2016; 6(3): 443–9. doi: 10.1007/s13555-016-0126-5.
13. Ericson M.B., Wennberg A.M., Olle L. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4(Suppl. 1): 1–9.
14. Hauschild A., Stockfleth E., Popp G., Borrosch F., Brünig H., Dominicus R., et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160(5): 1066–74. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09040.x.
15. Fernandez-Guarino M., Harto A., Sanchez-Ronco M., Perez-Garcia B., Marquet A., Jaen P. Retrospective, descriptive, observational study of treatment of multiple actinic keratoses with topical methyl aminolevulinate and red light: results in clinical practice and correlation with fluorescence imaging. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99(10): 779–87.
16. Roewert-Huber J., Stockfleth E., Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157(Suppl. 2): 18–20.
17. Touma D.J., Gilchrest B.A. Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2003; 22(2): 124–30.
18. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An Bras. Dermatol. (Rio de Janeiro)*. 2010; 85(4): 501–11.

Поступила 20.12.16

Принята к печати 24.01.17