

АКТИНИЧЕСКИЙ КЕРАТОЗ (обзор литературы)

Е.В. Филоненко¹, С.С. Окушко²

¹«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²«Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА», Москва, Россия

Резюме

Актинический кератоз (АК) рассматривается как предраковое состояние, ассоциированное с повышенным, в случаях отсутствия лечения до 20%, риском развития плоскоклеточного рака кожи. По мере дальнейшего развития технологий ранней диагностики онкологических заболеваний, в том числе и рака кожи, увеличения продолжительности жизни людей и популяризации путешествий в экзотические страны, число случаев АК среди населения будет возрастать. В этой связи информирование медицинского сообщества о причинах и патогенезе заболевания, разнообразии клинической картины АК, методах неинвазивной диагностики и лечения представляется важной медико-социальной задачей. Каждый из диагностических и терапевтических методов имеет свои преимущества и недостатки, поэтому, руководствуясь данными доказательной медицины, важно персонализировать подходы к диагностике и лечению для каждого конкретного пациента. Более того, после лечения АК часто возникают рецидивы, которые являются следствием недостаточной диагностики и выработки неправильной тактики лечения. В обзорной статье приводятся клиническая картина АК, сравнительная характеристика диагностических и лечебных методов с позиций эффективности и безопасности применения у пациентов с АК.

Ключевые слова: актинический кератоз, плоскоклеточный рак кожи *in situ*, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Окушко С.С. Актинический кератоз (обзор литературы) // *Biomedical Photonics*. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 37-48. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-37-48

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

ACTINIC KERATOSIS (review of literature)

Filonenko E.V.¹, Okushko S.S.²

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²The Federal State-Financed Institution Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine under the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract

Actinic keratosis is an important medical and social problem, the correct diagnosis and treatment of which will help to avoid the development of invasive forms of cutaneous squamous cell carcinoma. With the further development of the early diagnosis of cancer, including skin cancer, the increase in human life expectancy, and the popularization of travel to exotic countries, the number of cases of actinic keratosis among the population will continue to grow. In this regard, it is important to discuss the causes and pathogenesis of the disease, the varied clinical picture of the disease, methods of non-invasive diagnostics, as well as methods of treatment, of which there are a great many in the treatment of actinic keratosis today. However, each of the methods has both advantages and disadvantages, and in the global trend towards a personalized approach to treatment, it is important to choose from the standpoint of evidence-based medicine the most suitable for each individual patient. Moreover, after treatment of actinic keratosis, relapses often occur, which are the result of insufficient diagnosis and the development of incorrect treatment tactics. The review article provides the clinical picture of actinic keratosis, diagnostic and therapeutic methods, and their comparison with each other in terms of efficacy and safety.

Key words: actinic keratosis, cutaneous squamous cell carcinoma *in situ*, photodynamic therapy.

For citations: Filonenko E.V., Okushko S.S. Actinic keratosis (review of literature), *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 37–48 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-37-48.

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

Глобальная тенденция увеличения продолжительности жизни и старения населения, наряду с улучшением ранней диагностики злокачественных новообразований (ЗНО), способствуют росту онкологической заболеваемости. Технический прогресс, развитие авиационного транспорта и популяризация путешествий в экзотические страны приводят к тому, что все больше людей со светлой кожей оказываются в географических зонах с избыточной инсоляцией. Длительное ультрафиолетовое излучение является основной причиной развития меланомы и немеланоклеточных злокачественных опухолей кожи (НМЗОК), таких как плоскоклеточный рак кожи (ПКРК), базальноклеточный рак кожи (БКРК), карцинома Меркеля и другие более редкие ЗНО кожи. Большинство злокачественных опухолей кожи развиваются на фоне заболеваний, классифицируемых как «предраковые поражения кожи». Актинический кератоз (АК), также известный как «солнечный кератоз» или «старческий кератоз», представляет собой предраковые кожные поражения, состоящие из пролиферирующих атипичных эпидермальных кератиноцитов, которые могут прогрессировать до инвазивной плоскоклеточной карциномы [1].

Этиология и патогенез

АК был описан Dubreuilh в 1826 г. [2]. Позже Freudenthal предложил термин «старческая кератома», а в 1958 г. Pinkus переименовал эти поражения в АК [3]. Некоторые авторы предлагают рассматривать их как новообразования *in situ*, поскольку они происходят из клональных модификаций ДНК в кератиноцитах [3]. Рядом авторов АК рассматривается как дерматоз, обладающий признаками злокачественности с момента их возникновения. С точки зрения цитологических изменений они представлены эпидермальными кератиноцитами, аналогичными наблюдаемым при ПКРК, включая потерю полярности, ядерный плеоморфизм, нарушение регуляции созревания и увеличение числа митозов; с молекулярной точки зрения – идентичные мутации в белке p53 [4]. Согласно классификации опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), АК относят к предраку кожи [5].

Чрезмерное воздействие УФ-излучения является основным фактором, действующим как полный канцероген, вызывая и способствуя развитию опухоли [6]. УФ-излучение активирует молекулярные сигнальные каскады, которые приводят к изменениям уровней регуляторных цитокинов, иммуносупрессивным эффектам, неправильной дифференцировке клеток и апоптозу. УФ-излучение делится на УФ-А, УФ-В и УФ-С излучения. Около 94-97% общего потока УФ-излучения, которое достигает поверхности Земли, состоит из лучей УФ-А. УФ-В лучи частично фильтруются озоновым

слоем атмосферы и составляют 3 – 6%, лучи УФ-С почти полностью поглощаются атмосферой и только их минимальные уровни достигают поверхности Земли.

УФ-А излучение (длина волны 320-400 нм) глубоко проникает в кожу и стимулирует производство активных форм кислорода, которые повреждают клеточные мембраны, ядра и белковые молекулы [6], способствует мутационным заменам гуанина (G) на тимин (T) в ДНК [7]. В результате затрагиваются пути передачи сигнала и клеточного взаимодействия, что способствует аномальной пролиферации клеток [6].

УФ-В излучение (290-320 нм) поглощается клеточной ДНК, вызывая ошибки в восстановлении димеров циклобутан-пиримидина и образовании пиримидиновых фотопродуктов, а также характерных замен ДНК цитозин-тимин (C-T) [6]. Эти эффекты приводят к мутациям в белке p53, который регулирует клеточный цикл и восстанавливает поврежденную ДНК, мутациям в гене теломеразы и увеличению выработки провоспалительных цитокинов [4, 6].

Механизмы, участвующие в возникновении АК, включают воспаление, оксидативный стресс, иммуносупрессию, нарушение апоптоза, дерегуляцию клеточного цикла и пролиферацию клеток, а также ремоделирование тканей [6]. Воспалительный процесс опосредуется метаболическим распадом арахидоновой кислоты путем производства провоспалительных цитокинов, активации тучных клеток и фактора ингибирования миграции макрофагов. В результате активации этих медиаторов включается перекисное окисление липидов, увеличение внутриочаговых уровней Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, увеличение p53 и Bcl-2 и снижение Fas (cd95) и Fas-лиганда, которые являются важными исходными факторами в процессе апоптоза УФ-мутировавших клеток. Связь между воспалением и развитием АК наблюдается в поражениях, прогрессирующих до ПКРК. Это подтверждается тем фактом, что противовоспалительные методы лечения эффективны при лечении АК [6]. Оксидативный стресс также участвует в процессе канцерогенеза в результате чрезмерного воздействия УФ-излучения, что приводит к выработке активных форм кислорода и завершается перекисным окислением липидов и разрушением клеток с повреждением геномной и митохондриальной ДНК [6]. Измененные пути передачи клеточного сигнала возникают в результате фосфорилирования мембранной тирозинкиназы, изменений эпидермального фактора роста в Ras и RAF и в диссоциации ядерного фактора B от ингибирующего комплекса B [6]. Эти события приводят к продукции цитокинов, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли и ИЛ-6, а также к активации метаболического распада арахидоновой кислоты. Конечным результатом является перенос сигнала факторов транскрипции в ядра клеток с модификациями экспрессии генов [4].

Трудность установления однозначных критериев для определения момента, когда АК подвергается трансформации в ПКРК, подтверждает эту гипотезу. Согласно Askerman, не существует четкого порога между АК и начальным ПКРК, и АК считается частью эволюционного спектра ПКРК, описываемого как «эмбриональный» ПКРК. Следовательно, предлагаемая номенклатура, заменяющая термин «актинический кератоз», будет включать кератиноцитарную внутриэпидермальную неоплазию и внутриэпидермально-солнечный кератотический ПКРК [3]. АК образуется в результате пролиферации кератиноцитов с различной степенью дисплазии в эпидермисе, более того, они обладают потенциалом злокачественной трансформации, особенно в случае ПКРК, очаги возникают преимущественно на участках, подверженных воздействию солнца [2].

Вероятность и скорость перехода от АК к ПКРК индивидуальны, сильно изменчивы и непредсказуемы. В систематическом обзоре отмечена высокая скорость прогрессирования в расчете 0,53% на очаг поражения в год у пациентов, у которых в анамнезе уже был ПКРК или ПКР другой локализации. Было обнаружено, что одиночный АК имеет высокие темпы регрессии: от 15 до 53% в год, также, как и частота долгосрочных рецидивов – более 50%. В обзорной статье эта динамика отчасти объяснялась методологическими недостатками опубликованных исследований: отсутствием данных о проведенном лечении и профилактике возникновения АК с помощью солнцезащитных кремов, высоким процентом выбытия пациентов из исследования. Тем не менее, литературные данные и клинический опыт действительно показывают, что АК и повреждение кожи, вызванное воздействием света, являются динамическим, а не статическим патологическим процессом [8].

Кумулятивная доза УФ-облучения является основным фактором риска развития АК и ПКРК. Если у пациента есть шесть и более очагов АК, ПКРК или участок кожи с «field cancerization» (так называемое поле канцеризации или опухолевое поле) площадью не менее 4 см², который подвергается воздействию УФ-излучения из-за трудовой деятельности пациента, следует оценить наличие возможного профессионального заболевания.

Эпидемиология

АК занимает третье место по частоте дерматологических консультаций, уступая только акне и дерматиту [9]. С общим старением населения ожидается постепенное увеличение частоты возникновения АК. Что касается распространенности АК, по оценкам ВОЗ, самые высокие уровни наблюдаются у представителей европеоидной расы, проживающих недалеко от экватора [10]. Распространенность

АК растет с увеличением возраста пациентов: у лиц европеоидной расы от менее 10% в возрасте 20-29 лет до 80% в группе лиц 60-69 лет [4].

В Российской Федерации рак кожи стоит на первом-втором месте в общей (оба пола) структуре заболеваемости ЗНО после рака молочной железы. Согласно статистическим данным, заболеваемость немеланомным раком кожи (НМРК) неуклонно растет: от 236,5 случая на 100 тыс населения в 2009 г. до 310,4 случая – в 2019 г. В 2019 г. было взято на учет 73150 пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом рака кожи (кроме меланомы) [11]. Учитывая рост заболеваемости населения ЗНО кожи, своевременная диагностика, лечение и профилактика АК представляются актуальной проблемой.

Клиническая и гистологическая картина

АК проявляется в виде эритематозных пятен, папул или бляшек, обычно с плохо очерченными границами, они могут быть покрыты сухими чешуйками. Иногда их лучше определить при пальпации, чем при визуальном осмотре, они могут представлять собой гиперкератоз различной степени [2, 12]. Поражения бывают одиночными или множественными, цвет может варьировать от розового до эритематозного или коричневатого в случае пигментного АК [13, 14]. Степень инфильтрации также варьирует в зависимости от интенсивности и степени дисплазии или сопутствующего воспаления. В большинстве случаев АК протекает без дополнительных симптомов, хотя некоторые пациенты ощущают дискомфорт, жжение, боль, кровотечение и зуд [2, 12, 19]. АК преимущественно возникает на участках кожи, подвергающихся хроническому воздействию света, таких как лицо, кожа головы в области облысения, шейный отдел, плечи, предплечья и тыльная сторона ладоней [4]. У представителей обоих полов поражения чаще всего возникают на верхних конечностях, а также на лице и волосистой части головы. Эти области, особенно голова, шея и предплечья, ответственны за 75% зарегистрированных повреждений. АК может проявляться в различных формах и существующих клинических вариантах, таких как гиперкератотический АК, атрофический, пигментный лихеноидный актинический кератоз, кожный рог и актинический хейлит [14].

До сих пор не определен золотой стандарт системы оценки АК в клинической практике. Важно подчеркнуть, что степень согласованности между клинической и гистологической градацией невысока, что подтверждает необходимость воздействия на все очаги АК, независимо от их степени тяжести [15]. В ряде литературных источников на основании гистологического исследования АК разделяют на семь подтипов: гипертрофический, атрофический,

бовеноидный, акантолитический, эпидермолитический, лихеноидный и пигментный [2, 4, 16]. Все гистологические подтипы могут наблюдаться в одном поражении [4].

Диагностика

АК в большинстве случаев диагностируется клинически. Поражения, которые выявляются в процессе физикального обследования и подтверждаются данными анамнеза, могут быть распознаны и не требуют дополнительного обследования. Доказано, что дерматоскопия чрезвычайно важна для повышения уровня достоверности и точности при сомнительных поражениях. Другие неинвазивные методы визуализации, такие как конфокальная микроскопия (КМ), также могут быть полезны в определенных ситуациях, если они доступны. В сомнительных случаях требуется гистологическое исследование для подтверждения диагноза.

Лечение

Принимая во внимание, что АК потенциально ассоциирован с малигнизацией и невозможно предсказать какие очаги поражения трансформируются, а какие подвергнутся регрессии, все очаги следует лечить [2, 17]. При ведении пациентов с АК необходимо регулярное обследование кожи всего тела с оценкой наличия опухолевых полей и терапевтическим воздействием на них, применением абляционных методов лечения при гиперкератотических поражениях, информирование пациентов о хроническом течении заболевания, необходимости фотозащиты и периодического повторения лечебных процедур, а также регулярное самообследование кожи пациентом [18]. Воздействие на очаги АК включает несколько методов. В основном их можно разделить на абляционные или хирургические методы и топическую терапию нехирургическими методами (табл.) [19].

Таблица

Абляционно-хирургические и нехирургические методы лечения актинического кератоза

Table

Ablative-surgical and non-surgical treatments for AK

Варианты хирургического лечения Surgical treatment options	Местные и пероральные методы лечения Topical and oral treatments
Криохирургия (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1++) [20] Cryosurgery (recommendation strength level A, level of evidence 1++) [20]	5-Фторурацил (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1++) [20] 5-Fluorouracil (recommendation grade A, evidence level 1++) [20]
СО ₂ -лазер (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 1+) [20] CO ₂ laser (recommendation grade B, evidence level 1+) [20]	Имиквимод (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1++) [20] Imiquimod (recommendation level A, level of evidence 1++) [20]
Кюретаж и электрокоагуляция (уровень убедительности рекомендаций D, уровень достоверности доказательств 4) Curettage and electrodesiccation (grade of recommendation D, level of evidence 4)	Мебутат ингенола (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+) [20] Ingenol mebutate (recommendation level A, evidence level 1+) [20]
Хирургическое лечение (уровень убедительности рекомендаций D, уровень достоверности доказательств 4) Surgical exeresis (grade of recommendation D, level of evidence 4)	Фотодинамическая терапия (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+) [20] Photodynamic therapy (recommendation grade A, evidence level 1+) [20]
	Диклофенак (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+) [20] Diclofenac (recommendation level A, evidence level 1+) [20]
	Ретиноиды для местного применения (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 1+) [20] Topical retinoids (recommendation level B, evidence level 1+) [20]
	Системная терапия (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 2+) [20] Systemic therapy (recommendation grade C, level of evidence 2+) [20]

Использование этих методов в сочетании или последовательно при ведении таких пациентов является обычной практикой [20]. Примечательно, что от 25 до 75% пролеченных пациентов нуждаются в повторном лечении в течение 12 мес из-за появления новых очагов поражения, что свидетельствует о хроническом течении АК, даже если проводилось лечение опухолевых полей [21]. Чаще всего рецидивы наблюдаются у пациентов, подвергшихся только криотерапии, реже – у получивших лечение с воздействием на опухолевые поля [22]. Большой систематический обзор, анализирующий различные методы лечения АК, содержит выводы, что 5-фторурацил (5-ФУ), диклофенак, имихимод и ингибитор мегалотрансферазы (ИМ) могут иметь аналогичную эффективность [23].

Выбор лечения варьирует в зависимости от клинической картины, расположения очагов АК, их количества и степени тяжести поражения; поэтому лечение следует подбирать индивидуально в соответствии с особенностями каждого пациента. Методики, направленные на очаг поражения, как правило, могут быть применены быстро, не требуют длительной реабилитации, но они эффективны только при ограниченных по площади поражениях. Применение методов, направленных на опухолевое поле, требует длительного лечения от нескольких дней до месяцев и, следовательно, требует высокой дисциплины и приверженности от пациента.

Все чаще рассматриваются комбинации нескольких методов, например, после лечения локального очага прибегают к лечению опухолевого поля. Перед ФДТ можно провести лазерную абляцию с целью удаления очагов объемных гиперкератотических поражений, тем самым делая поверхность кожи более проницаемой для нанесения крема. Другие исследования показали, что комбинация имихимода и ФДТ приводит к значительно более высоким показателям заживления, чем монотерапия имихимодом [24, 25].

Хирургическое лечение Кюретаж

Использование кюретажа под местной анестезией может выполняться изолированно или в сочетании с электрокоагуляцией, которая, по-видимому, увеличивает девитализацию потенциально остающихся диспластических клеток, а также для достижения гемостаза. Альтернативой электрокоагуляции является криотерапия [19]. В качестве монотерапии кюретаж особенно показан пациентам с единичными очагами поражениями, особенно с гиперкератотическим АК. Отсутствие рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности метода приводит к низкой степени рекомендации процедуры для лечения АК [26].

Криотерапия

Криотерапия – это деструктивный метод, применяемый для изолированного лечения АК, при котором используется жидкий азот для достижения процессов замораживания и оттаивания тканей, ведущих к их разрушению [26]. Криотерапия показана для лечения пациентов с единичными или небольшими по площади образованиями без опухолевых полей. Несмотря на широкое использование в дерматологической практике, стойкая полная ремиссия после криотерапии у пациентов с изолированными поражениями к 12 мес наблюдения ниже (28%), чем у пациентов с применением 5-ФУ (54%) и имихимода (73%). Это происходит именно потому, что у некоторых пациентов имеются доклинические изменения в непосредственной близости от обработанных поражений [22]. Преимуществами этого метода лечения являются дешевизна, легкодоступность и удовлетворительная комплаентность пациента. К недостаткам можно отнести тот факт, что метод не позволяет лечить опухолевые поля, дискомфорт во время применения и длительное время реабилитации. Криотерапия получила достаточный уровень убедительности рекомендаций для лечения локализованных поражений у пациентов без иммуносупрессии, в тоже время у пациентов с иммуносупрессией эффект ограничен [26].

CO₂-лазер

Лазеры вызывают коагуляционный некроз, абляцию и гипертермию, что приводит к разрушению очага поражения. Один сеанс нефракционного CO₂-лазера можно использовать для удаления поверхностных повреждений эпидермиса, в том числе и АК. Нефракционный CO₂-лазер с длиной волны 10 600 нм поглощается водой, что приводит к неспецифическому разрушению тканей. Таким образом, нефракционный CO₂-лазер можно использовать для разрушения локализованных поражений. Результаты полного лечебного эффекта в первые месяцы аналогичны результатам, полученным при криотерапии (72,8% в группе лазера против 78% в группе криотерапии). Однако при долгосрочном наблюдении поражения, обработанные лазером CO₂, имеют более низкую частоту объективного ответа: рецидив не был установлен у 37% пациентов, получавших лечение лазером, по сравнению с 66,8% больных, подвергнутых криотерапии [27]. Из-за повышенного риска инфекции у пациентов с иммуносупрессией CO₂-лазер не рекомендуется для лечения опухолевых полей и должен использоваться только при локализованных поражениях [26]. Хотя использование CO₂-лазера можно рассматривать как вариант лечения АК, степень рекомендаций по его применению у пациентов с нормальным иммунным ответом не является убедительной [28].

Нехирургическое лечение**5-Фторурацил**

5-Фторурацил (5-ФУ) используется при АК в концентрациях от 0,5% до 5%. 5-ФУ препятствует синтезу ДНК за счет необратимой инактивации тимидилатсинтазы; конечный результат – апоптоз клеток с высокой пролиферацией, таких как кератиноциты в очагах АК [29].

Имихимод

Имихимод – это синтетическое соединение из семейства имидазохинолинов, которое действует как иммуномодулятор. Лекарство действует как инструментальный рецептор в экспрессии информационной РНК иммуномодулирующих генов, которые индуцируют выработку цитокинов; в результате стимулируется врожденный и приобретенный иммунный ответ с повышенной противоопухолевой и противовирусной активностью [30].

Уровень убедительности рекомендации для лечения опухолевых полей имихимодом 3,75% является высоким, в то время как для имихимода 5% уровень убедительности рекомендации низкий; это различие происходит из-за методологического качества исследований [26].

Ингенола мebutат

Ингенола мebutат (ИМ) получен из растения *Euphorbia replus*. Рекомендован для лечения АК кожи головы и лица в концентрации 0,015% в течение трех дней подряд (один флакон в день); для использования вне зоны лица в концентрации 0,05% в течение двух дней подряд. ИМ имеет два механизма действия, опосредованные нейтрофилами – цитотоксический и иммуномодулирующий [31].

Диклофенак

Применение 3% геля диклофенака в комбинации с 2,5% гиалуроновой кислотой, используемой для оптимизации проникновения диклофенака в эпидермис, для лечения АК рекомендуется дважды в день в течение минимального периода 60–90 сут [32]. Механизм действия терапии, заключается в ингибировании циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что приводит к снижению синтеза простагландинов и ингибированию дифференцировки клеток и ангиогенеза, индукции апоптоза и изменениям в пролиферативной активности клеток [32]. Диклофенак также активирует рецепторы гормонов в ядре клетки, участвующих в дифференцировке клеток и апоптозе [32].

Фотодинамическая терапия

Методика ФДТ состоит из использования фотосенсибилизирующего агента (ФС) и источника света определенной длины волны для образования активных форм кислорода, которые затем разрушают диспластические клетки посредством фотохимической реакции [33]. Эта реакция достигается применением 5-АЛК или МАЛ которые являются предшественниками фотоактивных метаболитов ППХ. Эти метаболиты

накапливаются в неопластических клетках и при активации видимым светом приводят к образованию синглетного кислорода [33]. Они инициируют биохимический каскад событий, вызывающих гибель клетки-мишени в результате апоптоза или некроза и иммуномодулирующего действия [34]. Фотохимическая реакция для каждого ФС происходит после облучения источником света определенной длины волны в спектре видимого света [35]. В спектре четыре пика поглощения порфирина, самый большой из которых находится в спектре синего света при 410 нм, с меньшими пиками при 540 нм, 580 нм и 635 нм [36]. Красный свет (625–740 нм) проникает глубже, чем синий, поэтому он предпочтительнее при лечении более объемных поражений. Спектр синего света (440–485 нм) из-за поглощения гемоглобином достигает глубины 1–2 мм и обычно используется для лечения поверхностных поражений [36]. Светоизлучающие диодные (LED) устройства – наиболее часто используемые источники света для ФДТ, и они считаются золотым стандартом [37]. Перед нанесением ФС на обрабатываемую область рекомендуется поверхностный кюретаж поражений [36]. Кроме того, можно использовать методики, увеличивающие глубину проникновения ФС: микронидлинг, абляционный фракционный лазер, применение кальципотриола [36,38]. Согласно Кокрейновскому обзору по лечению АК, ФДТ с 5-АЛК или МАЛ при использовании как красного, так и синего светодиодного света имеет аналогичную эффективность [22].

ФДТ с 5-АЛК была одобрена FDA для терапии АК еще в 1999 г. [39]. С тех пор она широко используется для терапии очагов АК и опухолевых полей с одинаковой эффективностью, продемонстрированной в контролируемых клинических испытаниях [40, 41]. В 2016 г. в руководстве по клиническому консенсусу было заявлено, что ФДТ при АК высокоэффективна при поражениях на голове и шее и аналогична или превосходит другие методы лечения, одобренные FDA. Косметические результаты ФДТ превосходят результаты криотерапии [42]. Новые рекомендации для лечения АК от Американской академии дерматологов (AAD) выпущены в 2021 г. [43]. Международная лига дерматологических обществ в сотрудничестве с Европейским дерматологическим форумом рекомендуют ФДТ для пациентов с опухолевыми полями [44]. В рекомендациях Британской ассоциации дерматологов по лечению пациентов с АК утверждается, что ФДТ является эффективным методом лечения сливных очагов АК при отсутствии инвазивного заболевания. В противном случае сливающиеся очаги АК в таких областях как скальп трудно поддаются лечению или вовсе не поддаются лечению. Британская ассоциация дерматологов также отмечает, что ФДТ имеет низкий потенциал образования рубцов и снижает риск неудовлетворительного заживления по

сравнению с другими видами терапии на определенных участках, например, на голени [45]. Европейский дерматологический форум предоставил руководство по использованию ФДТ для лечения АК с упором на лекарственные препараты и источники света и рекомендует это лечение (рекомендации уровня А с качеством доказательности 1) [46].

При обычном протоколе ФДТ с МАЛ на обрабатываемую область следует нанести тонкий слой продукта толщиной 1 мм, который закрывается на 3 ч, затем область следует очистить и облучить выбранным источником света. Основные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие частоту полного ответа через 3 мес после выполнения ФДТ с АЛК, показали, что 69–91% пролеченных пациентов достигли полного исчезновения поражений. В мета-анализе, включавшем 641 участника с 2 174 очагами АК, пролеченными криотерапией, и с 2 170 очагами АК, пролеченными ФДТ, участники достигли на 14% больше полных ответов в группе ФДТ. Полная ремиссия при ФДТ с МАЛ через 3 мес была достигнута в 90% случаев [47], отличные косметические результаты отмечены у 91–98% пролеченных пациентов [48].

Результаты контролируемых клинических испытаний также подтверждают эффективность ФДТ в качестве основной терапии для пациентов с АК [49]. Анализ сравнительных клинических исследований также показал, что ФДТ не менее эффективна, чем другие подходы к терапии опухолевых полей, включая имихимод [50], химические пилинги кожи [51], диклофенак [32] и 5-ФУ [52]. Клиническое исследование в Европе оценило эффективность 5-ФУ (4–8 недель), имиквимода (4–8 недель), ингенаола мebutата (3–6 дней) и МАЛ-ФДТ (1–2 сеанса). Установлено, что через 12 мес после завершения лечения вероятность избежать неудачи терапии (клиренс >75%) была значительно выше у пациентов, получавших 5-ФУ, по сравнению с другими сравниваемыми методиками [53]. ФДТ также продемонстрировала омолаживающие эффекты при актинической дегенерации и других признаках старения от солнечного повреждения [54].

ФДТ обладает высоким уровнем убедительности рекомендаций для лечения АК и опухолевых полей [44], поэтому метод наиболее подходит для пациентов с множественными АК. Как правило, преимущества ФДТ включают незначительные долгосрочные побочные эффекты, воспроизводимую амбулаторную эффективность, неинвазивность процедуры, комплаентность пациента, возможность воздействия на субклинические поражения. Потенциальные риски включают повышенную чувствительность кожи к свету в течение 24–48 ч после лечения и возможные побочные эффекты в области применения ФДТ в течение примерно двух недель, включая кратковременный отек кожи, шелушение, корки, волдыри, зуд, жжение и (редко) кожные инфекции [55]. Около 20%

пациентов жалуются на сильную боль (степень боли более 6 по шкале от 0 до 10) во время излучения светодиода и остаются с интенсивной эритемой и шелушением до 21 дня [56]. Врачи должны учитывать возможные противопоказания к ФДТ перед назначением лечения, включая гиперчувствительность к порфиринам или любому компоненту геля 5-АЛК (часто – 10%), порфирию или фотодерматозы. Перед началом ФДТ необходимо провести физикальное обследование, чтобы оценить наличие очагов рака кожи в предполагаемой области лечения. Помимо АК I–III степени методом ФДТ можно лечить пациентов с морфологически подтвержденным ПКРК *in situ* или поверхностным БКРК. Поражения, подозрительные на меланому, инвазивный ПКРК или БКРК, следует подвергнуть биопсии и лечить с использованием других методов. Наличие или отсутствие простого герпеса в анамнезе должно быть подтверждено, пациентам с положительным анамнезом валацикловира или фамцикловира должны быть назначены перед ФДТ. Также ограничено использование ФДТ при пигментных поражениях, которые снижают эффективность фотохимической реакции, поскольку пигмент меланин конкурирует с ППХ в поглощении света, снижая желаемый фотодинамический эффект [57].

В последние годы ФДТ с использованием дневного света была описана как метод с такой же скоростью ответа, что и классическая методика ФДТ, но с меньшим количеством побочных эффектов, связанных с облучением [58]. Методика ФДТ с использованием дневного света заключается в нанесении на очаг крема МАЛ, последующем, через 30 мин, помещении пациента на дневной свет примерно на 2 ч с целью активации МАЛ видимым светом в диапазоне длин волн от 380 до 740 нм [59]. ФДТ с использованием дневного света в основном рекомендуется для лечения непигментированных АК [60]. Исследования, сравнивающие традиционную ФДТ и ФДТ с использованием дневного света, продемонстрировали одинаковую эффективность и безопасность обоих вариантов лечения АК на коже лица и волосистой части головы [61]. Для лечения множественных поражений и опухолевых полей настоятельно рекомендуются как ФДТ с 5-АЛК, так и ФДТ с МАЛ.

ФДТ эффективно сочеталась с другими препаратами для местного применения при лечении опухолевых полей [62,63]. Метаанализ, включающий результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, в которых ФДТ комбинировали с имиквимодом, 5-ФУ, ингенаола мebutатом, тазаротеном или кальципотриолом показал, что использование комбинации методов улучшало показатели полных ответов на терапию по сравнению с применением ФДТ или топических средств в монорежиме [24].

ФДТ также применяли для профилактики АК и НМЗОК у реципиентов трансплантированных

органов. В небольшом пилотном исследовании 12 пациентов из группы высокого риска получали циклическую 5-АЛК-ФДТ с интервалом от 4 до 8 нед в течение двух лет. Медиана снижения частоты развития ПКРК через 12 и 24 мес составила 79% и 95% соответственно [64]. Повторное применение ФДТ использовали в качестве первичной профилактики дисплазии кожи у реципиентов с трансплантированной почкой. В рандомизированном исследовании с участием 25 пациентов с клинически нормальной кожей, получавших МАЛ-ФДТ с 6-месячными интервалами в течение пяти лет, наблюдали снижение на 63% образования новых АК в зонах кожи, где ранее проводили лечение [65]. Было показано, что последовательное применение ФДТ с использованием дневного света эффективно для предотвращения появления новых очагов АК и НМЗОК у пациентов после трансплантации органов. Лечение опухолевых полей также сопровождалось значительно меньшим появлением новых поражений в динамике, более высокой приверженностью пациентов к лечению по сравнению с контрольной группой, в которой использовалась криотерапия [66]. Опубликованный в 2020 г. систематический обзор и метаанализ 12 исследований, включавших пациентов с трансплантацией органов, благоприятствовали использованию ФДТ в качестве эффективной профилактической меры развития АК и ПКРК [67].

Заключение

Одна из проблем лечения АК – высокий процент рецидивов в опухолевых полях. Поэтому лечение должно захватывать не только очаги АК, но и визуально неизменные ткани, что ограничивает применение хирургических методик из-за объема вмешательства и тяжести хирургической травмы, влияющих на косметические результаты лечения и длительность сроков реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heppt M.V., Schlager G., Berking C. et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine // McGraw-Hill. – 2019.
2. Schmitt J.V., Miot H.A. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision // *An Bras Dermatol.* – 2012. – Vol. 87. – P. 425-34.
3. Ruini C. et al. In-Vivo LC-OCT Evaluation of the Downward Proliferation Pattern of Keratinocytes in Actinic Keratosis in Comparison with Histology: First Impressions from a Pilot Study // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13. – P. 2856.
4. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects // *An Bras Dermatol.* – 2019. – Vol. 94. – P. 637-657.
5. Elder D.E., Massi D., Scolyer R., Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours // *World Health Organization.* – 2018. – Vol. 4. – P. 469-500.
6. Ciazynska M. et al. Ultraviolet Radiation and Chronic Inflammation—Molecules and Mechanisms Involved in Skin Carcinogenesis: A Narrative Review // *Life.* – 2021. – Vol. 11. – P. 326.
7. Dodds A., Chia A., Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2014. – Vol. 4. – P. 11-31.

В случае наличия у пациента опухолевых полей необходимо рассматривать возможности других методов терапии, позволяющих при удовлетворительной переносимости проводить лечение на широкой площади поражения АК. Однако, как показали систематические обзоры, чем лучше переносимость отдельного нехирургического метода, тем ниже его эффективность [68,69].

При необходимости лечения опухолевых полей большой площади идеальным методом лечения может стать ФДТ, при проведении которой возможно достигать и высокой терапевтической эффективности – до 90% полных регрессий, и хороших косметических результатов у 91–98% пациентов [57, 66].

Основным побочным эффектом ФДТ является боль во время лечения, которая описывается как ощущение жжения и покалывания, локализованное в области терапевтического воздействия. В настоящее время проводятся исследования, направленные на модификацию методик ФДТ, позволяющих добиваться лучшей переносимости лечения без снижения его эффективности. Одобренная в Европе технология ФДТ с активацией дневным светом также эффективна, как классический вариант, но лучше переносится и почти безболезненна [61]. К сожалению, ФДТ с активацией дневным светом зависит от погодных условий и не может выполняться в дождливую, ветреную или холодную погоду [70]. Более того, из-за различной интенсивности дневного света в зависимости от погодных условий и местоположения невозможно контролировать световую дозу. Новые протоколы ФДТ, включая протокол Flexitheralight [71], позволяют значительно снизить уровень боли при использовании технологии ФДТ с активацией дневным светом без потери эффективности, расширяют условия ее применения: независимо от времени года и погодных условий, с известной дозой света, соответствуя в этом плане классическому протоколу ФДТ [33].

REFERENCES

1. Heppt M.V., Schlager G., Berking C. et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. *McGraw-Hill*, 2019.
2. Schmitt J.V., Miot H.A. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*, 2012, Vol. 87, pp. 425-34.
3. Ruini C. et al. In-Vivo LC-OCT Evaluation of the Downward Proliferation Pattern of Keratinocytes in Actinic Keratosis in Comparison with Histology: First Impressions from a Pilot Study. *Cancers*, 2021, Vol. 13, pp. 2856.
4. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*, 2019, Vol. 94, pp. 637-657.
5. Elder D.E., Massi D., Scolyer R., Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. *World Health Organization*, 2018, Vol. 4, pp. 469-500.
6. Ciazynska M. et al. Ultraviolet Radiation and Chronic Inflammation—Molecules and Mechanisms Involved in Skin Carcinogenesis: A Narrative Review. *Life*, 2021, Vol. 11, pp. 326.
7. Dodds A., Chia A., Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2014, Vol. 4, pp. 11-31.

8. Wermker K, Kluwig J, Schipmann S, Klein M, Schulze H.J., Hallermann C: Prediction score for lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the external ear // *Eur J Surg Oncol*. – 2015. – Vol. 41. – P. 128-35.
9. Jansen et al. A study into the cost effectiveness of four treatments for actinic keratosis in the head and neck area // *Br J Dermatol*. – 2020. – Vol. 183. – P. 738-744
10. Lehmann M. et al. The extent of public awareness, understanding and use of the Global Solar UV index as a worldwide health promotion instrument to improve sun protection: protocol for a systematic review // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9. – P. e028-092.
11. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. – 2020. – P. 239.
12. Casari A., Chester J., Pellacani G. Actinic keratosis and non-invasive diagnostic techniques: an update // *Biomedicines*. – 2018. – Vol. 6. – P. 8.
13. Figueras FMT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited // *J Eur Acad Dermatol Veneerol*. – 2017. – Vol. 2. – P. 5-7.
14. Madani SMD et al. Ten-year Follow-up of Persons With Sun-Damaged Skin Associated With Subsequent Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma // *JAMA Dermatol*. – 2021. – Vol. 157(5). – P. 559-565.
15. Rosen T., Lebwohl M.G. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities // *J Am Acad Dermatol*. – 2013. – Vol. 68. – P. S2-9.
16. Zalaudek I., Giacomel J., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R., Micantonio T., Di Stefani A., et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis // *Br J Dermatol*. – 2006. – Vol. 155. – P. 951-956.
17. Ceilley R.I., Jorizzo J.L. Current issues in the management of actinic keratosis // *J Am Acad Dermatol*. – 2013. – Vol. 68. – P. S28-38.
18. Rossi R., Mori M., Lotti T. Actinic keratosis // *Int J Dermatol*. – 2007. – Vol. 46. – P. 895-904.
19. De Berker D., McGregor J.M., Mohd Mustapa M.F., Exton L.S., Hughes B.R. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017 // *Br J Dermatol*. – 2017. – Vol. 176. – P. 20-43.
20. Bakos L., Mastroeni S., Bonamigo R.R., Melchi F., Pasquini P., Fortes C. A melanoma risk score in a Brazilian population // *An Bras Dermatol*. – 2013. – Vol. 88. – P. 226-232.
21. Krawtchenko N., Roewert-Huber J., Ulrich M., Mann I., Sterry W., Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up // *Br J Dermatol*. – 2007. – Vol. 157. – P. 34-40.
22. Gupta A.K., Paquet M., Villanueva E., Brintnell W. Interventions for actinic keratosis // *Cochrane Skin Group*. – 2012. – Vol. 12. – P. CD004415.
23. Heppt M.V., Steeb T., Leiter U., Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2019. – Vol. 33. – P. 863-873.
24. Steeb T., Schlager J.G., Kohl C., Ruzicka T., Heppt M.V., Berking C. Laserassisted photodynamic therapy for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. – 2019. – Vol. 80. – P. 947-956.
25. Werner R.N., Jacobs A., Rosumeck S., Erdmann R., Sporbeck B., Nast A. 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 // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2015. – Vol. 29. – P. e1-66.
26. Thai K.E., Fergin P., Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L. et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratosis // *Int J Dermatol*. – 2004. – Vol. 43. – P. 687-692.
8. Wermker K, Kluwig J, Schipmann S, Klein M, Schulze H.J., Hallermann C: Prediction score for lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the external ear. *Eur J Surg Oncol*, 2015, Vol. 41, pp. 128-135.
9. Jansen et al. A study into the cost effectiveness of four treatments for actinic keratosis in the head and neck area. *Br J Dermatol*, 2020, Vol. 183, pp. 738-744.
10. Lehmann M. et al. The extent of public awareness, understanding and use of the Global Solar UV index as a worldwide health promotion instrument to improve sun protection: protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 2019, Vol. 9, pp. 028-092.
11. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (eds) The status of cancer care for the population of Russia in 2019, 2020, pp. 239. (In Russ.)
12. Casari A., Chester J., Pellacani G. Actinic keratosis and non-invasive diagnostic techniques: an update. *Biomedicines*, 2018. Vol. 6, pp. 8.
13. Figueras FMT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, Vol. 2, pp. 5-7.
14. Madani SMD et al. Ten-year Follow-up of Persons With Sun-Damaged Skin Associated With Subsequent Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*, 2021, Vol. 157(5), pp. 559-565.
15. Rosen T., Lebwohl M.G. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*, 2013, Vol. 68, pp. S2-9.
16. Zalaudek I., Giacomel J., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R., Micantonio T., Di Stefani A., et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*, 2006. – Vol. 155, pp. 951-956.
17. Ceilley R.I., Jorizzo J.L. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*, 2013. Vol. 68, pp. S28-38.
18. Rossi R., Mori M., Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol*, 2007, Vol. 46, pp. 895-904.
19. De Berker D., McGregor J.M., Mohd Mustapa M.F., Exton L.S., Hughes B.R. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*, 2017, Vol. 176, pp. 20-43.
20. Bakos L., Mastroeni S., Bonamigo R.R., Melchi F., Pasquini P., Fortes C. A melanoma risk score in a Brazilian population. *An Bras Dermatol*, 2013, Vol. 88, pp. 226-232.
21. Krawtchenko N., Roewert-Huber J., Ulrich M., Mann I., Sterry W., Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*, 2007, Vol. 157, pp. 34-40.
22. Gupta A.K., Paquet M., Villanueva E., Brintnell W. Interventions for actinic keratosis. *Cochrane Skin Group*, 2012, Vol. 12, pp. CD004415.
23. Heppt M.V., Steeb T., Leiter U., Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, Vol. 33, pp. 863-873.
24. Steeb T., Schlager J.G., Kohl C., Ruzicka T., Heppt M.V., Berking C. Laserassisted photodynamic therapy for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019, Vol. 80, pp. 947-956.
25. Werner R.N., Jacobs A., Rosumeck S., Erdmann R., Sporbeck B., Nast A. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, Vol. 29, pp. e1-66.
26. Thai K.E., Fergin P., Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L. et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratosis. *Int J Dermatol*, 2004, Vol. 43, pp. 687-692.

27. Soleymani T., Abrouk M., Kelly K.M. An analysis of laser therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer // *Dermatol Surg.* – 2017. – Vol. 43. – P. 615-624.
28. Guimarães C.Z., Miot H.A., Bagatin E. Five percent 5-fluorouracilin a cream or for superficial peels in the treatment of advanced photoaging of the forearms: a randomized comparative study // *Dermatol Surg.* – 2014. – Vol. 40. – P. 610-617.
29. Loven K., Stein L., Furst K., Levy S. 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. – Vol. 24. – P. 990-1000.
30. Swanson N., Abramovits W., Berman B., Kulp J., Rigel D.S., Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two-week cycles // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 582-590.
31. Martin G., Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratosis // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – P. 539-48.
32. Ulrich M., Pellacani G., Ferrandiz C., Lear J.T. Evidence for field cancerization treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid // *Eur J Dermatol.* – 2014. – Vol. 24. – P. 158-167.
33. Vignion-Dewalle A.S., Baert G., Thecua E., Lecomte F., Vicentini C., Abi-Rached H. et al. Comparison of 10 efficient protocols for photodynamic therapy of actinic keratosis: how relevant are effective light dose and local damage in predicting the complete response rate at 3 months // *Lasers Surg Med.* – 2018. – Vol. 50. – P. 576-589.
34. Wan M.T., Lin J. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 145-163.
35. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation // *An Bras Dermatol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 501-511.
36. Bakos R.M., Bakos L., Ferlin E., Cestari T., Orlandini T., Rezende R. et al. Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico em neoplasias queratinocíticas superficiais // *An Bras Dermatol.* – 2003. – Vol. 78. – P. 197-207.
37. Rkein A.M., Ozog D.M. Photodynamic therapy // *Dermatol Clin.* – 2014. – Vol. 32. – P. 415-425.
38. Torezan L., Grinblat B., Haedersdal M., Valente N., Festa-Neto C., Szeimies R.M. A randomized split-scalp study comparing calcipotriol-assisted methyl aminolaevulinate photodynamic therapy (MAL-photodynamic therapy (PDT)) with conventional MAL-photodynamic therapy (PDT) for the treatment of actinic keratosis // *Br J Dermatol.* – 2018. – Vol. 179. – P. 829-835.
39. Dianzani C., Conforti C., Giuffrida R., Corneli P., Di Meo N., Farinazzo E., Moret A., Magaton R.G., Zalaudek I. Current therapies for actinic keratosis // *Int J Dermatol.* – 2020. – Vol. 59(6). – P. 677-684.
40. Gutiérrez G-R.C., Pellegrini C., Piccioni A. et al. Single versus two-treatment schedule of methyl aminolevulinate daylight photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient randomized trial // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2019. – Vol. 27. – P. 100-104.
41. Brian Jiang S.I., Kempers S., Rich P. et al. A randomized, vehicle-controlled phase 3 study of aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of actinic keratoses on the upper extremities // *Dermatol Surg.* – 2019. – Vol. 45(7). – P. 890-897.
42. Ozog D.M., Rkein A.M., Fabi S.G. et al. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide // *Dermatol Surg.* – 2016. – Vol. 42(7). – P. 804-827.
43. American Academy of Dermatology // *Clinical guidelines.* Available at. – 2022.
44. Werner R.N., Stockfleth E., Connolly S.M. et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – short version // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Vol. 29(11). – P. 2069-2079.
27. Soleymani T., Abrouk M., Kelly K.M. An analysis of laser therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg.* 2017, Vol. 43, pp. 615-624.
28. Guimarães C.Z., Miot H.A., Bagatin E. Five percent 5-fluorouracilin a cream or for superficial peels in the treatment of advanced photoaging of the forearms: a randomized comparative study. *Dermatol Surg.* 2014, Vol. 40, pp. 610-617.
29. Loven K., Stein L., Furst K., Levy S. 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.* 2002, Vol. 24, pp. 990-1000.
30. Swanson N., Abramovits W., Berman B., Kulp J., Rigel D.S., Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010, Vol. 62, pp. 582-590.
31. Martin G., Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013, Vol. 68, pp. 539-48.
32. Ulrich M., Pellacani G., Ferrandiz C., Lear J.T. Evidence for field cancerization treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid. *Eur J Dermatol.* 2014, Vol. 24, pp. 158-167.
33. Vignion-Dewalle A.S., Baert G., Thecua E., Lecomte F., Vicentini C., Abi-Rached H. et al. Comparison of 10 efficient protocols for photodynamic therapy of actinic keratosis: how relevant are effective light dose and local damage in predicting the complete response rate at 3 months. *Lasers Surg Med.* 2018, Vol. 50, pp. 576-589.
34. Wan M.T., Lin J. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014, Vol. 7, pp. 145-163.
35. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An Bras Dermatol.* 2010, Vol. 85, pp. 501-511.
36. Bakos R.M., Bakos L., Ferlin E., Cestari T., Orlandini T., Rezende R. et al. Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico em neoplasias queratinocíticas superficiais. *An Bras Dermatol.* 2003, Vol. 78, pp. 197-207.
37. Rkein A.M., Ozog D.M. Photodynamic therapy. *Dermatol Clin.* 2014, Vol. 32, pp. 415-425.
38. Torezan L., Grinblat B., Haedersdal M., Valente N., Festa-Neto C., Szeimies R.M. A randomized split-scalp study comparing calcipotriol-assisted methyl aminolaevulinate photodynamic therapy (MAL-photodynamic therapy (PDT)) with conventional MAL-photodynamic therapy (PDT) for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2018, Vol. 179, pp. 829-835.
39. Dianzani C., Conforti C., Giuffrida R., Corneli P., Di Meo N., Farinazzo E., Moret A., Magaton R.G., Zalaudek I. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2020, Vol. 59(6), pp. 677-684.
40. Gutiérrez G-R.C., Pellegrini C., Piccioni A. et al. Single versus two-treatment schedule of methyl aminolevulinate daylight photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient randomized trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019, Vol. 27, pp. 100-104.
41. Brian Jiang S.I., Kempers S., Rich P. et al. A randomized, vehicle-controlled phase 3 study of aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of actinic keratoses on the upper extremities. *Dermatol Surg.* 2019, Vol. 45(7), pp. 890-897.
42. Ozog D.M., Rkein A.M., Fabi S.G. et al. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide. *Dermatol Surg.* 2016, Vol. 42(7), pp. 804-827.
43. American Academy of Dermatology. *Clinical guidelines.* Available at, 2022.
44. Werner R.N., Stockfleth E., Connolly S.M. et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015, Vol. 29(11), pp. 2069-2079.

45. Berker D., McGregor J.M., Mohd Mustapa M.F. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017 // *Br J Dermatol.* – 2017. – Vol. 176(1). – P. 20-43.
46. Morton CA, Szeimies R-M, Basset-Seguín N. et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – Vol. 33(12). – P. 2225- 2238.
47. 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.* – 2014. – Vol. 150(12). – P. 1281-1288.
48. Nestor M., Gold M.H., Kauvar A., Taub A.F., Geronemus R.G., Ritvo E. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference // *J Drugs Dermatol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 140-154.
49. Wollina U., Gaber B., Koch A. Photodynamic treatment with nanoemulsified 5-aminolevulinic acid and narrow band red light for field cancerization due to occupational exposure to ultraviolet light irradiation // *Georgian Med News.* – 2018. – Vol. 274. – P. 138-143.
50. Genovese G., Fai D., Fai C. et al. Daylight methylaminolevulinate photodynamic therapy versus ingenol mebutate for the treatment of actinic keratoses: an intraindividual comparative analysis // *Dermatol Ther.* – 2016. – Vol. 29(3). – P. 191-196.
51. Holzer G., Pinkowicz A., Radakovic S. et al. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis // *Br J Dermatol.* – 2017. – Vol. 176(5). – P. 1155-1161.
52. Perrett C.M., McGregor J.M., Warwick J. et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 156(2). – P. 320-328.
53. Jansen M.H.E, Kessels JP H.M., Nelemans P.J. et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380(10). – P. 935-946.
54. Moy L.S., Frost D., Moy S. Photodynamic therapy for photodamage, actinic keratosis, and acne in the cosmetic practice // *Facial Plast Surg Clin North Am.* – 2020. – Vol. 28(1). – P. 135-148.
55. Cleveland Clinic. Photodynamic therapy (PDT): risks/venefits // Available at. – 2021.
56. Chaves Y.N., Torezan L.A., Niwa A.B.M., Sanches Junior J.A., Festa Neto C. Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies // *An Bras Dermatol.* – 2012. – Vol. 87. – P. 521- 527.
57. Kaviani A., Ataie-Fashtami L., Fateh M., Sheikhbaheae N., Ghodsi M., Zand N. et al. Photodynamic therapy of head and neck basal cell carcinoma according to different clinicopathologic features // *Lasers Surg Med.* – 2005. – Vol. 36. – P. 377-382.
58. Galvão L.E.G., Goncalves H.S., Botelho K.P., Caldas J.C. Daylight photodynamic therapy --- experience and safety in treatment of actinic keratoses of the face and scalp in low latitude and high brightness region // *An Bras Dermatol.* – 2017. – Vol. 92. – P. 142-144.
59. See J.-A., Shumack S., Murrell D.F., Rubel D.M., Fernández-PeñasP, Salmon R., et al. Consensus recommendations on the use of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream for actinic keratoses in Australia: daylight photodynamic therapy (PDT) consensus recommendations // *Australas J Dermatol.* – 2016. – Vol. 57. – P. 167-174.
60. Sotiriou E., Evangelou G., Papadavid E., Apalla Z., Vrani F., Vakirlis E. et al. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32. – P. 595-600.
45. Berker D., McGregor J.M., Mohd Mustapa M.F. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*, 2017, Vol. 176(1), pp. 20-43.
46. Morton CA, Szeimies R-M, Basset-Seguín N. et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, Vol. 33(12), pp. 2225- 2238.
47. 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*, 2014, Vol. 150(12), pp. 1281-1288.
48. Nestor M., Gold M.H., Kauvar A., Taub A.F., Geronemus R.G., Ritvo E. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol*, 2006, Vol. 5. pp. 140-154.
49. Wollina U., Gaber B., Koch A. Photodynamic treatment with nanoemulsified 5-aminolevulinic acid and narrow band red light for field cancerization due to occupational exposure to ultraviolet light irradiation. *Georgian Med News*, 2018, Vol. 274, pp. 138-143.
50. Genovese G., Fai D., Fai C. et al. Daylight methylaminolevulinate photodynamic therapy versus ingenol mebutate for the treatment of actinic keratoses: an intraindividual comparative analysis. *Dermatol Ther*, 2016. Vol. 29(3), pp. 191-196.
51. Holzer G., Pinkowicz A., Radakovic S. et al. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol*, 2017. Vol. 176(5), pp. 1155-1161.
52. Perrett C.M., McGregor J.M., Warwick J. et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol*, 2007, Vol. 156(2), pp. 320-328.
53. Jansen M.H.E, Kessels JP H.M., Nelemans P.J. et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2019, Vol. 380(10), pp. 935-946.
54. Moy L.S., Frost D., Moy S. Photodynamic therapy for photodamage, actinic keratosis, and acne in the cosmetic practice. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2020, Vol. 28(1), pp. 135-148.
55. Cleveland Clinic. Photodynamic therapy (PDT): risks/venefits. *Available at*, 2021.
56. Chaves Y.N., Torezan L.A., Niwa A.B.M., Sanches Junior J.A., Festa Neto C. Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies. *An Bras Dermatol*, 2012, Vol. 87, pp. 521- 527.
57. Kaviani A., Ataie-Fashtami L., Fateh M., Sheikhbaheae N., Ghodsi M., Zand N. et al. Photodynamic therapy of head and neck basal cell carcinoma according to different clinicopathologic features. *Lasers Surg Med*, 2005, Vol. 36, pp. 377-382.
58. Galvão L.E.G., Goncalves H.S., Botelho K.P., Caldas J.C. Daylight photodynamic therapy --- experience and safety in treatment of actinic keratoses of the face and scalp in low latitude and high brightness region. *An Bras Dermatol*, 2017, Vol. 92, pp. 142-144.
59. See J.-A., Shumack S., Murrell D.F., Rubel D.M., Fernández-PenasP, Salmon R., et al. Consensus recommendations on the use of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream for actinic keratoses in Australia: daylight photodynamic therapy (PDT) consensus recommendations. *Australas J Dermatol*, 2016, Vol. 57, pp. 167-174.
60. Sotiriou E., Evangelou G., Papadavid E., Apalla Z., Vrani F., Vakirlis E. et al. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, Vol. 32, pp. 595-600.

61. Rubel D.M., Spelman L., Murrell D.F., See J.A., Hewitt D., Foley P., Bosc C., Kerob D., Kerrouche N., Wulf H.C. et al: Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 171(5). – P. 1164-1171.
62. Maytin E.V., Anand S., Riha M. et al. 5-Fluorouracil enhances protoporphyrin IX accumulation and lesion clearance during photodynamic therapy of actinic keratoses: a mechanism-based clinical trial // *Clin Cancer Res.* – 2018. – Vol. 24(13). – P. 3026-3035.
63. Seo J.W., Song K.H. Topical calcipotriol before ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy enhances treatment outcomes for actinic keratosis in Fitzpatrick grades III-V skin: a prospective randomized clinical trial // *J Am Acad Dermatol.* – 2018. – Vol. 78(4). – P. 795-797.
64. Willey A., Mehta S., Lee P.K. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy // *Dermatol Surg.* – 2010. – Vol. 36(5). – P. 652-658.
65. Togsverd-Bo K., Omland S.H., Wulf H.C. et al. Primary prevention of skin dysplasia in renal transplant recipients with photodynamic therapy: a randomized controlled trial // *Am J Transplant.* – 2015. – Vol. 15(11). – P. 2986-2990.
66. Bernad I., Aguado L., Núñez-Córdoba J.M., Redondo P. Daylight photodynamic therapy for prevention of new actinic keratosis and keratinocyte carcinomas in organ transplants. A cryotherapy-controlled randomized clinical trial // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34(7). – P. 1464-1470.
67. Liew Y.C.C., De Souza N.A., Sultana R.G., Oh C.C. Photodynamic therapy for the prevention and treatment of actinic keratosis/squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34(2). – P. 251-259.
68. Gupta A.K., Paquet M. Network meta-analysis of the outcome «participant complete clearance» in nonimmune suppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 169. – P. 250-259.
69. Szeimies R.M. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30. – P. 1619-1620.
70. Lerche C.M., Heerfordt I.M., Heydenreich J., Wulf H.C. Alternatives to Outdoor Daylight Illumination for Photodynamic Therapy-Use of Greenhouses and Artificial Light Sources // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17(3) – P. 309.
71. Lecomte F., Vignion-Dewalle A.S., Vicentini C., Thecua E., Deleporte P., Duhamel A., Mordon S., Mortier L. A phase II study evaluating the non-inferiority of a photodynamic therapy protocol involving the Flexitheralight device compared to the conventional protocol (the FLEXITHERALIGHT study) // *JMIR research protocols.* – 2018.
61. Rubel D.M., Spelman L., Murrell D.F., See J.A., Hewitt D., Foley P., Bosc C., Kerob D., Kerrouche N., Wulf H.C. et al: Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2014, Vol. 171(5), pp. 1164-1171.
62. Maytin E.V., Anand S., Riha M. et al. 5-Fluorouracil enhances protoporphyrin IX accumulation and lesion clearance during photodynamic therapy of actinic keratoses: a mechanism-based clinical trial. *Clin Cancer Res*, 2018, Vol. 24(13), pp. 3026-3035.
63. Seo J.W., Song K.H. Topical calcipotriol before ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy enhances treatment outcomes for actinic keratosis in Fitzpatrick grades III-V skin: a prospective randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018, Vol. 78(4), pp. 795-797.
64. Willey A., Mehta S., Lee P.K. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg*, 2010, Vol. 36(5), pp. 652-658.
65. Togsverd-Bo K., Omland S.H., Wulf H.C. et al. Primary prevention of skin dysplasia in renal transplant recipients with photodynamic therapy: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*, 2015, Vol. 15(11), pp. 2986-2990.
66. Bernad I., Aguado L., Núñez-Córdoba J.M., Redondo P. Daylight photodynamic therapy for prevention of new actinic keratosis and keratinocyte carcinomas in organ transplants. A cryotherapy-controlled randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020, Vol. 34(7), pp. 1464-1470.
67. Liew Y.C.C., De Souza N.A., Sultana R.G., Oh C.C. Photodynamic therapy for the prevention and treatment of actinic keratosis/squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, Vol. 34(2), pp. 251-259.
68. Gupta A.K., Paquet M. Network meta-analysis of the outcome «participant complete clearance» in nonimmune suppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*, 2013, Vol. 169, pp. 250-259.
69. Szeimies R.M. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, Vol. 30, pp. 1619-1620.
70. Lerche C.M., Heerfordt I.M., Heydenreich J., Wulf H.C. Alternatives to Outdoor Daylight Illumination for Photodynamic Therapy-Use of Greenhouses and Artificial Light Sources. *Int J Mol Sci*, 2016, Vol. 17(3), pp. 309.
71. Lecomte F., Vignion-Dewalle A.S., Vicentini C., Thecua E., Deleporte P., Duhamel A., Mordon S., Mortier L. A phase II study evaluating the non-inferiority of a photodynamic therapy protocol involving the Flexitheralight device compared to the conventional protocol (the FLEXITHERALIGHT study). *JMIR research protocols*, 2018.