

Патоморфологическое обоснование комплексной терапии больных актиническим кератозом

Глушок В. С.

Государственное высшее учебное заведение

«Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского

Министерства здравоохранения Украины»

Цель работы – повышение эффективности комплексной терапии больных актиническим кератозом (АК) путем обоснования методики лечения с учетом результатов клинических, дерматоскопических, патоморфологических и иммуногистохимических исследований. **Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находилось 110 пациентов в возрасте от 51 до 90 лет (средний возраст – 70,1 ± 0,9 года, из них 76 (69,1 %) женщин и 34 (30,9 %) мужчин, 68 (61,8 %) городских и 42 (38,2 %) сельских жителей. 90 пациентов были с АК, 20 – с себорейным гиперкератозом. Использовали неинвазивную методику иммерсионной и поляризационной дерматоскопии, а также гистологические и иммуногистохимические исследования панч-биопсийного материала. Статистический анализ результатов проводили с помощью программ R version 3.4.1 (2017-06-30) – “Single Candle” и EXCEL-2003 (Microsoft). **Результаты и их обсуждение.** Предложена комбинированная методика лечения больных АК, направленная на коррекцию основных звеньев патогенеза АК. Проведён сравнительный анализ эффективности предложенной методики с традиционным методом лечения больных АК. Обоснована важность мотивационного консультирования больных АК для повышения эффективности терапии и улучшения комплаентности. **Выводы.** Получено улучшение диагностики и оптимизация лечения больных АК путем изучения механизма развития дерматоза, взаимозависимости особенностей клинических проявлений, разработки алгоритма диагностики и патогенетически обоснованной комбинированной терапии в сочетании с профилактическими мерами.

Ключевые слова: актинический кератоз, иммуногистохимия, криодеструкция, маркер *p53*, *CD34*, *cyclin D1*, *IPL*, *Ki-67*, *MMP-9*, *TIMP-1*.

Актинический кератоз как кожная неоплазия и предраковое состояние является клинически значимым дерматозом в медицинском и социальном аспектах. Актуальность актинического кератоза обусловлена, прежде всего, уровнем его распространенности. Согласно данным национального исследования, проведенного в США с 1990 по 1999 гг. по оказанию амбулаторной медицинской помощи, актинический кератоз был диагностирован более чем на 47 млн. врачебных визитов и у 14 % пациентов, которые самостоятельно обращались к дерматологам [1, 2].

Большинством ведущих дерматологов мира актинический кератоз рассматривается как предраковый процесс; однако в последние годы были попытки пересмотра этих научных представлений, согласно которым актинический кератоз считается интраэпителиальным плоскоклеточным раком кожи на ранних стадиях развития. Таким образом, несвоевременное лечение больных актиническим кератозом приводит к прогрессированию патологического процесса в интраэпителиальный плоскоклеточный рак кожи [1-5].

В современной литературе, актуальность актинического кератоза объясняется не только возможностью его превращения в интраэпителиальный плоскоклеточный рак кожи, но и тем, что актинический кератоз является мощным предиктором возникновения меланомы или немеланомного рака кожи [6-9]. На фоне высоких показателей заболеваемости и распространенности меланомы и немеланомного рака кожи, пациенты с актиническим кератозом являются непосредственными кандидатами для тщательного наблюдения с целью профилактики и раннего эффективного лечения. Медико-социальная значимость актинического кератоза объясняется также «омоложением» контингента пациентов с локализацией новообразований на коже лица, скальпа, шеи, разгибательных поверхностей кистей, что в большинстве случаев приводит к видимым косметическим дефектам и обуславливает социальную дезадаптацию больных.

Предлагается большое количество методик лечения больных актиническим кератозом. Несмотря на это, в настоящее время нет единых

рекомендаций или алгоритмов для выбора наиболее адекватного метода лечения больных с определенными клиническими вариантами болезни [10-12]. Существующие сложности связаны с отсутствием критериев, позволяющих предвидеть продолжительность клинических проявлений актинического кератоза до злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак кожи или вероятность спонтанного обратного развития патологического состояния [14-16].

Идеальный метод лечения больных актиническим кератозом должен приводить к устойчивым результатам с устранением всех клинических и субклинических проявлений актинического кератоза, обеспечивать устойчивый положительный эффект как при ближайших, так и отдаленных результатах и иметь хороший косметический эффект, а самое главное – устранить вероятность превращения актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи. В то же время метод лечения должен быть простым в применении врачом и / или пациентом, удобным и доступным экономически [17-20].

Таким образом, существует необходимость продолжения изучения как патоморфологических особенностей отдельных клинических вариантов актинического кератоза, так и дальнейшего уточнения патогенетических механизмов этого дерматоза, влияющих на формирование разнообразных клинических вариантов актинического кератоза. Актуальность этой современной проблемы определяет цели и задачи научного исследования.

Цель исследования – повышение эффективности комплексной терапии больных актиническим кератозом путем обоснованного выбора методики лечения с учетом результатов клинических, дерматоскопических, патоморфологических и иммуногистохимических исследований.

Для достижения поставленной цели нами были сформулированы следующие **задачи исследования**:

1. Исследовать клиничко-анамнестические особенности проявлений и течения актинического кератоза с учетом социально-демографических характеристик пациентов, оценки субъективных и объективных симптомов заболевания.

2. По данным дерматоскопического исследования определить патоморфологические характеристики кожи у пациентов с различными клиническими вариантами и степенью тяжести

актинического кератоза.

3. Определить патогистологические особенности различных клинических вариантов актинического кератоза и себорейного кератоза.

4. Оценить результаты исследований иммуногистохимических маркеров онкогенной трансформации (*p53*), пролиферативной активности (*Ki-67*, *cyclin D1*), васкуляризации (*CD34*) и стромальной деградации (*MMP-9*, *TIMP-1*) при актиническом и себорейном кератозе.

5. Обосновать и разработать методику комбинированной патогенетической терапии больных актиническим кератозом с учетом результатов патогистологических и иммуногистохимических исследований и сравнить ее эффективность с существующими методами.

6. Разработать и внедрить методику мотивационного консультирования пациентов с актиническим кератозом.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось с 2015 по 2017 гг. на базе поликлинического отделения Тернопольского ОККВД, на кафедрах инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины», ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины». В этот период обследовано 110 пациентов в возрасте от 51 до 90 лет (средний возраст – $70,1 \pm 0,9$ года), из них 76 (69,1 %) женщин и 34 (30,9 %) мужчин, 68 (61,8 %) городских и 42 (38,2 %) сельских жителей. Пациенты были распределены по двум группам:

- основная группа – 90 пациентов с актиническим кератозом;
- группа сравнения – 20 пациентов с себорейным кератозом.

Обе группы были статистически сопоставимы по возрасту, полу и месту проживания пациентов ($p > 0,05$).

Использованы клинические методы исследования:

- анализ жалоб, анамнеза жизни и болезни;
- оценка и анализ субъективных и объективных признаков поражения кожи, локализации патологических изменений;
- дерматоскопия;
- морфологические и иммуногистохимические методы;
- статистические методы (для подтверждения достоверности результатов).

Диагноз всем пациентам установлен:

- на основании оценки клинических проявлений и дерматоскопических данных;
- с учётом жалоб и данных анамнеза.

Все больные актиническим кератозом рандомизированы в две группы в зависимости от методики лечения:

- первая группа (основная) – больные актиническим кератозом (58 человек), лечение которым проведено комбинированно;
- вторая группа (сравнения) – больные актиническим кератозом (32 человека), лечение которым проведено жидким азотом (методика монотерапии – криодеструкция).

Обе группы были статистически сопоставимы ($p < 0,05$) по:

- возрасту и полу;
- клиническим формам актинического кератоза;
- степени тяжести клинических проявлений заболевания;
- фототипу кожи.

Оценка локального дерматологического статуса пациентов предусматривала:

- определение фототипа кожи по классификации Фицпатрика;
- подсчет очагов актинического кератоза и определения их размеров;
- установления локализации поражений;
- идентификацию морфологических элементов;
- определение цвета очагов актинического кератоза;
- характеристику поверхности кожи в местах поражения;
- выявление маркеров фотоповреждения.

При постановке клинического диагноза выделяли следующие клинические варианты актинического кератоза:

- гипертрофический;
- пигментный;
- пролиферативный.

Тяжесть клинических проявлений определяли по классификации *Olsen* (*Olsen E. A. et al.*, 1991).

Для оценки патологических изменений на коже при актиническом кератозе и себорейном кератозе использовали неинвазивные методики иммерсионной и поляризационной дерматоскопии с помощью дерматоскопа *Heine delta 20T*. Результаты дерматоскопии архивировали путем фотодокументирования прибором *Canon 450 D*.

С целью оценки патоморфологических изменений, проводили гистологические и иммуногистохимические исследования панч-

биопсийного материала, полученного от:

- 15 больных актиническим кератозом;
- 9 больных себорейным кератозом.

Микроскопия проводилась с помощью светового микроскопа *Zeiss Primo Star*; как иммуногистохимические маркеры использовались маркеры:

- пролиферации:

1) *Ki-67* (клон *SP6*, 1: 350, *Thermo Scientific*, США);

2) *Cyclin D1* (клон *SP4*, 1: 150, *Thermo Scientific*, США);

- апоптоза *p53* (клон *SP5*, 1:200, *Thermo Scientific*, США);

- эндотелия *CD34* (клон *Ab-1*, 1:600, *Thermo Scientific*, США);

- протеолитической активности матриксной металлопротеиназы 9 типа (*MMP-9*) (клон *RB 9234PO*, 1:200, *Thermo Scientific*, США);

- тканевого ингибитора протеиназы - 1 (*TIMP-1*) (клон *102D1*, 1:100, *Thermo Scientific*, США).

Морфометрические исследования включали:

- подсчёт количества положительно окрашенных ядер клеток (А. А. Кубанов и др., 2015; К. В. Обыденова и др., 2016);

- оценку плотности сосудов и расчет диаметров по мерной сетке *Chalkley* (Г. В. Золотенкова и др., 2014);

- полуколичественный анализ интенсивности цитоплазматического окраска по градациям (Е. А. Левончук, 2015):

1) (-) – нет реакции;

2) (+/-) – слабая кластерная реакция;

3) (+) – слабая реакция;

4) (++) – умеренная реакция.

Статистический анализ проводили с использованием программ *R version 3.4.1* (2017-06-30) – «*Single Candle*» и *EXCEL-2003* (*MicroSoft*). Сравнение статистических характеристик проводили с использованием:

- критерия Стьюдента (t);

- критерия Пирсона (χ^2);

- двустороннего точного критерия Фишера.

Использовали однофакторный дисперсионный анализ *ANOVA*; взаимосвязь между признаками оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ жалоб и данных анамнеза показал, что все пациенты с диагнозом актинического кератоза жаловались на высыпание на коже лица или других участков головы; больных беспокоили:

- сухость кожи в местах поражения (45,6 % больных);

- образование чешуек (65,6 %);
- покраснение кожи (73,3 %);
- зуд (37,8 %);
- кровоточивость (6,7 %).

В отличие от актинического кератоза, у больных себорейным кератозом количество и спектр жалоб были существенно ниже; больных беспокоили:

- наличие высыпаний на коже (55,0 % больных);
- шероховатость и образования чешуек (15-20 %).

На гиперинсоляции в анамнезе указали 74,4 % больных актиническим кератозом; среди них необходимость длительного пребывания на солнце:

- в большинстве случаев (44,4 %) была связана с родом деятельности / профессии;
- в остальных случаях (30,0 %) – с временем досуга / отдыха.

Установлена прямая ассоциация чрезмерной инсоляции, связанной с родом деятельности:

- в сельской местности по сравнению с жителями городов ($r = + 0,43$; $p < 0,001$);
- у лиц старшего возраста ($r = + 0,35$; $p < 0,001$).

При исследовании структуры больных в зависимости от фототипа кожи установлено, что:

- большинство больных (70,9 %) имели II тип фоточувствительности кожи, среди них:

- 1) 73,3 % больных актиническим кератозом;
- 2) 60,0 % больных себорейным кератозом ($p = 0,279$).

- количество больных с I фототипом кожи была выше в группе сравнения:

- 1) 3,3 % больных актиническим кератозом;
- 2) 25,0 % больных себорейным кератозом ($p = 0,005$);

- III фототип кожи имели:

- 1) 23,3 % больных актиническим кератозом;
- 2) 15,0 % больных себорейным кератозом ($p = 0,556$).

Маркеры фотопоражения:

- сухость, дряблость, морщинистость кожи;
- неравномерность пигментации;
- истончение или атрофия кожи;
- телеангиэктазии;
- эфелиды, –

при актиническом кератозе встречались втрое чаще (58,9 % против 20,0 % при $p = 0,002$) и достоверно ассоциировались с избыточной инсоляцией в прошлом ($r = + 0,44$; $p < 0,001$).

Отмечена тенденция к уменьшению частоты фотопоражения кожи у пациентов с III типом фоточувствительности по сравнению с I и II типами ($p = 0,128$).

У большинства пациентов с актиническим кератозом выявлено два (47,8 %) или один (27,8 %) очаг поражения, что можно оценивать как показатель раннего обращения пациентов к дерматологу за медицинской помощью. Размеры очагов поражения колебались от 2 мм до 15 мм, средний размер всех очагов ($M \pm m$) = (6,19 ± 0,23) мм. Установлено, что увеличение количества очагов поражения на коже лица ассоциировалось с:

- различными проявлениями фотопоражения кожи ($r = + 0,24$; $p = 0,024$);

- III фототипом кожи ($r = + 0,21$; $p = 0,050$);
- чрезмерной инсоляцией ($r = + 0,25$; $p = 0,022$).

Местами наиболее частой локализации поражений кожи у пациентов с актиническим кератозом были:

- щеки (78,9 %);
- нос (51,1 %);
- кожа лба (24,4 %).

Идентификация морфологических элементов в очагах поражения показала их разнообразие:

- при актиническом кератозе:

- 1) папула – 57,8 % случаев;
- 2) пятно – 54,4 %;
- 3) эрозия – 10,0 %;
- 4) кожный рог – 7,8 %;

- при себорейном кератозе:

- 1) преимущественно папулы – 75,0 % случаев;
- 2) пятнистый вид проявлений – 25,0 % случаев ($p = 0,025$ по сравнению с актиническим кератозом).

Цвет кожи в очагах поражения был:

- при актиническом кератозе:

- 1) в основном – розовый (65,6 % случаев);
- 2) светло-коричневый (31,1 %);
- 3) цвета нормальной кожи (14,4 %);

- при себорейном кератозе:

- 1) коричневый (75,0 %);
- 2) желто-коричневый (25,0 %).

Основным морфологическим элементом у больных актиническим кератозом:

- с III фототипом были пятна светло-коричневый цвета (95,2 %);
- со II фототипом – папулы розового цвета (68,2 %).

Эрозивные поверхности обнаружили:

- у 12,1 % больных со II фототипом кожи;
- у одного больного – с I фототипом.

Поверхность кожи в очагах поражения при пальпации была:

- преимущественно шершавая:

- 1) при актиническом кератозе – в 64,4 % случаев;
- 2) при себорейном кератозе – в 65,0 % случаев ($p = 1,00$);

- слегка шероховатая:

1) при актиническом кератозе – в 28,9 % случаев;

2) при себорейном кератозе – в 35,0 % случаев ($p = 0,598$);

- колючая – только у больных актиническим кератозом, 23,3 % случаев ($p = 0,012$).

У обследованных пациентов диагностировали:

- пролиферативный актинический кератоз, который преимущественно характеризовался плоскими, жесткими папулами (67,8 %) со средними размерами ($6,30 \pm 0,28$) мм, с чешуйками на поверхности, гиперемией в основе папул, розовым цветом (81,4 %) – чаще всего, у 59 (65,6 %) пациентов;

- пигментный вариант актинического кератоза, который характеризовался пятнистыми поражениями размером ($6,08 \pm 0,43$) мм, с шероховатой поверхностью (78,3 %), светло-коричневого цвета – у 23 (25,5 %) пациентов;

- гипертрофический вариант актинического кератоза, который характеризовался толстыми шершавыми папулами – телесного цвета или эритематозными, покрытыми чешуйками или корками, часто (85,7 %) – с колючей поверхностью, размером ($5,36 \pm 0,82$) мм – лишь у семи (7,8 %) пациентов;

- кожный рог размером 12 мм (который является разновидностью гипертрофического актинического кератоза) – у одного пациента.

Установлена взаимосвязь между различными клиническими вариантами актинического кератоза и фототипом кожи, наличием маркеров фотопоражения и выраженностью жалоб:

- пролиферативный и гипертрофический варианты актинического кератоза достоверно чаще ($p < 0,001$) выявлялись у лиц со II типом фоточувствительности кожи (93,2 %), в то время как пигментный вариант – с III фототипом (87,0 %);

- частота характерных проявлений фотопоражения кожи лица была наименьшей при пигментном варианте актинического кератоза (39,1 %) и большей – при гипертрофическом варианте (85,7%);

- на зуд кожи жаловались все пациенты с гипертрофической формой актинического кератоза, 40,7 % пациентов с пролиферативным вариантом и менее 10 % пациентов с пигментным актиническим кератозом;

- покраснение кожи также было характерным признаком пролиферативного (93,2 %) и гипертрофического (71,4 %) вариантов этого заболевания.

Среди 90 больных актиническим кератозом установлена:

- I степень тяжести – у 25,5 % пациентов;

- II степень – у 45,6 %;

- III степень – у 28,9 %.

Течение актинического кератоза было более тяжелое у пациентов более старшего возраста; средний возраст пациентов:

- с III степенью актинического кератоза – ($74,6 \pm 1,9$) года;

- со II степенью – ($69,4 \pm 1,2$) года;

- с I степенью – ($69,1 \pm 1,8$) года.

Тяжелое течение актинического кератоза определялось:

- длительным кумулятивным действием УФО на участки кожи, подвергающихся инсоляции ($r = + 0,32$; $p = 0,002$);

- наличием маркеров фотопоражения кожи ($r = + 0,22$; $p = 0,034$);

- наличием гипертрофической формы актинического кератоза ($r = + 0,33$; $p = 0,002$).

По данным дерматоскопического исследования, у пациентов с актиническим кератозом:

- чаще проявлялись:

1) чешуйки (77,8 %);

2) мишенеподобные фолликулы (74,4 %);

3) тонкие волнистые сосуды (67,8 %);

4) эритема (65,6 %);

- выразительные фолликулы диагностировали у 47,8% пациентов;

- реже проявлялись:

1) белые круги (32,2 %);

2) серые ромбовидные структуры (25,6 %).

Установлены характерные дерматоскопические признаки актинического кератоза:

- для актинического кератоза I степени тяжести:

1) эритема / псевдосетка;

2) тонкие волнистые сосуды;

3) чешуйки;

- для актинического кератоза II степени тяжести:

1) мишенеподобные фолликулы;

2) чешуйки;

- для актинического кератоза III степени тяжести:

1) мишенеподобные фолликулы;

2) чешуйки;

3) выразительные фолликулы.

- для пигментного варианта актинического кератоза:

1) выразительные фолликулы;

2) серые ромбовидные структуры;

3) мишенеподобные фолликулы;

4) белые круги;

- для пролиферативного варианта актинического кератоза:

- 1) эритема / розовая псевдосетка;
 - 2) чешуйки;
 - 3) тонкие волнистые сосуды;
- для гипертрофического варианта актинического кератоза – сочетание трёх дерматоскопических признаков (100%):

- 1) мишенеподобные фолликулы;
- 2) выразительные фолликулы;
- 3) чешуйки.

По результатам гистологического исследования панч-биопсийного материала пораженной кожи в случаях актинического и себорейного кератоза установлено, что:

- случаи актинического кератоза характеризовались клеточной атипией различной степени выраженности, включающей:

- 1) искажение созревания базальных клеток;
- 2) плеоморфизм ядер кератиноцитов;
- 3) нарушения стратификации;
- 4) частичную или полную потерю зернистого слоя;

- 5) гиперкератоз;
- 6) наличие участков паракератоза и дискератоза;

7) увеличение количества митотических фигур базального и даже парабазального слоев;

- 8) расширение межклеточных пространств;
- 9) проявления апоптоза;

- гипертрофическая форма актинического кератоза характеризовалась:

1) чрезмерным гиперкератозом с частым образованием на поверхности эпидермиса многослойных гиперэозинофильных безъядерных чешуек;

2) умеренным паракератозом и акантозом с признаками клеточной атипии и незначительным накоплением меланина базальными кератиноцитами;

- пигментная форма актинического кератоза характеризовалась интенсивным накоплением меланина в эпидермисе с преимущественно умеренным гиперкератозом и акантозом, незначительным паракератозом и незначительной или умеренной клеточной атипией;

- пролиферативная форма актинического кератоза характеризовалась:

1) выраженным акантозом с образованием широких акантотичных тяжей с тенденцией к почкованию;

2) умеренным гиперкератозом и разной клеточной атипией.

Наиболее значимыми гистопатологическими особенностями при актиническом кератозе

(кроме дисплазии I-III эпителиальных клеток) оказались:

- воспаление – круглоклеточные инфильтраты стромы (100 %);

- дисплазия эпителия волосяных фолликулов (93,3 %);

- гиперкератоз (66,7 %);

- атрофия эпидермиса (60,0 %);

- апоптоз базальных кератиноцитов (65,2 %);

- дисплазия себоцитов (53,3 %);

- акантотичное почкование (46,7 %).

В иммуногистохимическом профиле образцов кожи определены следующие особенности:

- в образцах актинического кератоза наблюдается в основном позитивная *p53* реакция (66,7 % случаев *p53*(+), 60 % имеют экспрессию *p53* выше 10 %), с активной пролиферацией в базальных и парабазальных слоях эпидермиса незрелых атипичных клеток и умеренной смешанной ядерно-цитоплазматической экспрессией *cyclin D1* (33,3 % случаев с экспрессией выше 30 %);

- в образцах себорейного кератоза наблюдается исключительно негативная *p53* реакция (100 % наблюдений), уровень пролиферативной активности редко превышает 10 %, экспрессия маркера *cyclin D1* низкая и носит исключительно интрануклеарный характер.

Анализ процессов васкуляризации по экспрессии маркера *CD34* показал увеличение количества сосудов и их диаметров при актиническом кератозе по сравнению с себорейным кератозом (в 1,8-2 раза, $p < 0,05$), связанное с формированием искаженных кавернозно-подобных сосудов вокруг участков дисплазии эпидермиса. При оценке протеолитической активности определены:

- сильная корреляционная связь по экспрессии MMP-9 ($r = + 0,721$; $p = 0,002$);

- наличие aberrантной экспрессии маркера MMP-9 и TIMP-1 в обеих группах.

Разработана и внедрена комбинированная методика терапии больных актиническим кератозом с учетом данных иммуногистохимических исследований о возможности активной пролиферации и злокачественной трансформации.

Пациентам 1-й группы – группы наблюдения (58 пациентов) назначали 5-процентную салициловую мазь с целью достижения кератолитического эффекта; мазь наносили локально на очаги дважды в день в течение 5-7 дней. После отслоения гиперкератотических образований проводили 3-5 сеансов IPL в режиме, соответствующем фототипу кожи пациента, 1 раз в 7-10 дней, в зависимости от выраженности местной реакции. Контроль состояния кожи проводили

визуально и методом дерматоскопии. Далее выполняли криодеструкцию спреем жидкого азота, однократно, продолжительностью 10-15 с. Курс лечения длился 1-2 месяца.

Пациентам 2-й группы – группы сравнения (32 пациента) проводили одну процедуру криодеструкции спреем азота продолжительностью 10 с (монотерапия).

Данные сравнительного анализа показали, что:
- среди пациентов 1-й группы было достоверно больше больных со значительным улучшением состояния кожи уже через 3 и 12 месяцев после терапии; гладкая поверхность кожи была:

1) через 3 месяца после комбинированной терапии – у 77,6 % пациентов;

2) через 12 месяцев – у 79,3 % пациентов;
- у пациентов 2-й группы, получивших монотерапию, гладкая поверхность кожи была:

1) через 3 месяца после комбинированной терапии – у 40,6 % пациентов ($p < 0,001$);

2) через 12 месяцев – у 59,4 % пациентов ($p = 0,043$).

Полная очистка кожи отмечено:

- через 3 месяца:

1) у 84,5 % пациентов 1-й группы;

2) только у 37,5 % пациентов 2-й группы ($p < 0,001$);

- через 12 месяцев:

1) у 75,9 % пациентов 1-й группы;

2) у 56,3 % пациентов 2-й группы ($p = 0,062$).

Рецидивы через 3 месяца после лечения не обнаружены ни у одного пациента обеих групп; через 12 месяцев:

- в 1-й группе было 22,4 % рецидивов;

- во 2-й группе – 43,8 % рецидивов ($p = 0,035$).

Достоверно чаще рецидивы были отмечены у пациентов:

- с гипертрофическим клиническим вариантом актинического кератоза (71,4 %);

- с поражениями III степени тяжести (69,2%) и значительным количеством очагов актинического кератоза.

Маркеры фотопоражения кожи регистрировались:

- через 3 месяца:

1) у 34,5 % пациентов 1-й группы;

2) у 59,4 % пациентов 2-й группы ($p = 0,028$);

- через 12 месяцев:

1) у 17,2 % пациентов 1-й группы;

2) у 53,1 % пациентов 2-й группы ($p < 0,001$).

Отсутствие косметических дефектов отмечено:

- через 3 месяца:

1) у 67,0 % пациентов 1-й группы;

2) у 40,6 % пациентов 2-й группы ($p = 0,025$);

- через 12 месяцев эти показатели увеличились:

1) до 87,9 % пациентов – в 1-й группе;

2) до 50,0 % пациентов – во 2-й группе ($p < 0,001$).

С учётом низкого уровня осведомленности пациентов с актиническим кератозом о:

- вредности гиперинсоляции (32,2 %);

- правилах пребывания на солнце (13,3 %);

- необходимости фотозащиты (28,9 %), –

а также наличия выраженной корреляционной связи между хронической гиперинсоляцией в анамнезе и клинико-морфологическими проявлениями актинического кератоза, нами разработана и внедрена методика мотивационного консультирования пациентов, состоящая из информационной и рекомендательной частей. Мониторинг, проведенный после проведенного лечения, показал высокую приверженность пациентов с актиническим кератозом к использованию солнцезащитных средств, а именно:

- 68,9 % пациентов наносили солнцезащитные средства ежедневно, через каждые 3 часа;

- 17,8 % – наносили нерегулярно;

- 2,2 % пациентов не применяли солнцезащитные средства.

Ежедневное использование солнцезащитных средств обратно коррелировало:

- со степенью тяжести актинического кератоза ($r = -0,30$; $p = 0,004$);

- с возрастом пациентов ($r = -0,45$; $p < 0,001$), однако уже не ассоциировалось с уровнем осведомленности о вреде УФО.

Применяли эмолиенты:

- ежедневно два раза в день – 81,1 % пациентов;

- нерегулярно – 18,9 % пациентов.

Таким образом, использование предлагаемого способа лечения больных актиническим кератозом обеспечивает воздействие на основные звенья патогенетических механизмов развития заболевания; такое воздействие направлено на достижение клинического выздоровления, удлинение ремиссии и достижение максимально хорошего косметического эффекта.

Выводы. В работе получено улучшение диагностики и оптимизация лечения больных актиническим кератозом путем изучения механизма развития дерматоза, взаимозависимости клинических особенностей и разработки алгоритма диагностики, патогенетически обоснованной комбинированной терапии больных актиническим кератозом в сочетании с профилактическими мерами.

Рекомендации

1. При установлении диагноза актинического кератоза следует учитывать особенности клинических и дерматоскопических признаков дерматоза в зависимости от степени тяжести и клинико-морфологических вариантов заболевания.

2. С целью улучшения ранней диагностики и своевременного адекватного лечения актинического кератоза, целесообразно придерживаться двухэтапного диагностического алгоритма.

3. Для повышения эффективности лечения больных актиническим кератозом рекомендуется проведение комбинированной последовательной трёхэтапной терапии:

- с применением кератолитического средства для отслоения чешуек и корочек – 5-процентной салициловой мази два раза в день в течение 5-7 дней;
- с последующими сеансами интенсивного

импульсного света IPL (с длиной волны 560-1200 нм, импульсом 22-26 Дж / см²), N 3-5 в режиме, соответствующем фототипу кожи пациента, 1 раз в 7-10 дней, в зависимости от выраженности местной реакции в зоне воздействия;

- с проведением на заключительном этапе криодеструкции спреем жидкого азота продолжительностью 10-15 с однократно.

Курс лечения – 1-2 месяца.

4. С целью повышения комплаентности пациентов к лечению и профилактике рецидивов актинического кератоза важно проводить мотивационное консультирование пациентов информационного и рекомендательного характера о вреде гиперинсоляции, а также о необходимости знаний правил пребывания на солнце и использования фотозащитных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обыденнова К. В., Хлебникова А. Н., Седова Т. Г. Факторы, ассоциированные с актиническим кератозом. Вестник последипломного медицинского образования. 2016. № 3. С. 37 – 40.
2. Толстихина Н. Б., Кузнецов С. Р, Гузей Т. Н. Современный взгляд на актинический кератоз: актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии. Сб. науч. трудов регион. конф. дерматовенерол. и косметологов, посвящён. памяти проф. В. И. Прохоренкова. 2016. Красноярск. С. 219 – 223.
3. Буйнаукайте Э., Рубинс С., Рубинс А. Могут ли поражения, вызванные актиническим кератозом, стать загадкой для дерматологов? Результаты открытого перспективного исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 2. С. 53 – 59.
4. Федотов В. П., Дюдюк А. Д., Степаненко В. И. Дерматовенерология : Навч. посібник для лікарів. Дніпропетровськ–Київ, 2008. 599 с.
5. Цераидис Г. С., Федотов В. П., Дюдюк А. Д., Туманский В. А. Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов. Днепрпетровск – Харьков – Запорожье, 2004. 536 с.
6. Ошивалова О. О. Профилактика раку шкіри. Клиническая онкология. 2015. № 2. С. 22 – 24.
7. Ошивалова О. О. Дерматоскопічні особливості актинічного кератозу. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017. Спец. вип. : Дерматовенерология в контексті загальномедичної практики : конф. С. 16 – 17.
8. Blum A., Siggs G., Marghoob A. A. Collision skin lesions – results of a multicenter study of the International Dermoscopy Society (IDS) / Dermatol Pract Concept. 2017. Vol. 7, No 4. P. 51 – 62.
9. Paolino G., Donati M., Didona D. Histology of Non-Melanoma Skin Cancers: An Update. Biomedicines. 2017. Vol. 5, Iss. 4. P. 71.
10. Галченко В. М., Галченко Л. И. Комплексное лечение актинического хейлита. Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера. Сб. ст. межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящен. 60-летию мед. ин-та Северо-Восточ. федерал. ун-та им. М. К. Амосова. 2017. С. 51 – 54.
11. Кузнецов В. В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы). Радиация и риск. 2015. Т. 24, № 1. С. 132 – 144.
12. Левончук Е. А. Ультрафиолетовое облучение и актинический кератоз. Дерматовенерология. Косметология. 2015. № 1. С. 105 – 108.
13. Dodds A., Chia A., Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. Dermatol. Ther. (Heidelb.). 2014. Vol. 4, No 1. P. 11–31.
14. Яценко Ю. Б., Ошивалова О. О., Шевченко М. В., Кондратюк Н. Ю. Скринінгові програми в онкології. Український медичний часопис. 2015. № 3. С. 29 – 31.
15. Хлебникова А. Н., Обыденнова К. В., Седова Т. Г., Андрюхина В. В. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии. Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 2. С. 45 – 52.
16. Lin M. J., Pan Y., Jalilian C., Kelly J. W. Dermoscopic characteristics of nodular squamous

- cell carcinoma and keratoacanthoma. *Dermatol. Pract. Concept.* 2014. Vol. 4, No 2. P. 9–15.
17. Сухова Т. Е., Чангян К. А., Молочков А. В. Сравнительные исследования эффективности фотодинамической терапии и криодеструкции в лечении актинического кератоза. *Biomedical Photonics.* 2016. Vol. 5, No 3. P. 19 – 29.
18. Ключарёва С. В., Нечаева О. С., Белова Е. А. Инновации в дерматологии – заболевания, ассоциированные днк вирусом впч (актинический кератоз (АК), базальноклеточный рак кожи (БКРК), остроконечные кондило-

- мы (ОК) – возможности терапии 5 % кремом имиквимод. Боткинские чтения : Всерос. науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 11-12 мая). Санкт-Петербург, 2017. С. 124 – 126.
19. Cantisani C., Paolino G., Pellacani G. MAL Day-light Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis : Clinical and Imaging Evaluation by 3D Camera. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, No 7. P. 1108.
20. Khanna R., Bakshi A., Amir Y., Goldenberg G. Patient satisfaction and reported outcomes on the management of actinic keratosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017. Vol. 10. P. 179 – 184.

Патоморфологічне обґрунтування комплексної терапії хворих на актинічний кератоз Глушок В. С.

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»

Мета роботи – підвищення ефективності комплексної терапії хворих на актинічний кератоз (АК) шляхом обґрунтування методики лікування з урахуванням результатів клінічних, дерматоскопічних, патоморфологічних і імуногістохімічних досліджень. **Матеріали і методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебувало 110 пацієнтів у віці від 51 до 90 років (середній вік - $70,1 \pm 0,9$ року), серед них 76 (69,1 %) жінок і 34 (30,9 %) чоловіків, 68 (61,8 %) міських і 42 (38,2 %) сільських мешканців. 90 пацієнтів були з АК, 20 – із себорейним кератозом. Використано неінвазивну методику імерсійної і поляризаційної дерматоскопії, а також гістологічні та імуногістохімічні дослідження панч-біопсійного матеріалу. Статистичний аналіз результатів проведена за допомогою програм R version 3.4.1 (2017-06-30) - "Single Candle" та EXCEL-2003 (Microsoft). **Результати та їх обговорення.** Запропоновано комбіновану методику лікування хворих на АК, спрямовану на корекцію основних ланок патогенезу АК. Проведено порівняльний аналіз ефективності запропонованої методики з традиційним методом лікування хворих на АК. Обґрунтовано важливість мотиваційного консультування хворих на АК для підвищення ефективності терапії, профілактики та поліпшення комплаєнтності. **Висновки.** Отримано поліпшення діагностики та оптимізацію лікування хворих на АК шляхом вивчення механізму розвитку дерматозу, взаємозалежності особливостей клінічних проявів, розробки алгоритму діагностики та патогенетично обґрунтованої комбінованої терапії у поєднанні з профілактичними заходами

Ключові слова: актинічний кератоз, імуногістохімія, криодеструкція, маркер p53, CD34, cyclin D1, IPL, Ki-67, MMP-9, TIMP-1.

Pathomorphological basis of the complex treatment of patients with actinic keratosis Glushok V. S.

State Higher School Establishment "I. Ya. Gorbachevski Ternopil State Medical University of Ministry of Health Protection of Ukraine

Purpose of the work – improving the effectiveness of complex treatment of patients with actinic keratosis (AK) by justifying treatment methods taking into account the results of clinical, dermatoscopic, pathomorphological and immunohistochemical examinations. **Materials and research methods.** We observed 110 patients aged from 51 to 90 years (mean age – 70.1 ± 0.9 years), 76 (69.1 %) of whom were women and 34 (30.9 %) were men, 68 (61.8 %) are urban and 42 (38.2 %) are rural residents. 90 patients had AK, 20 patients had seborrheic keratosis. A non-invasive immersion and polarization dermatoscopy technique was used, as well as histological and immunohistochemical examination of punch-biopsy material. Statistical analysis of the results was performed using the programs R version 3.4.1 (2017-06-30) - "Single Candle" and EXCEL-2003 (Microsoft). **Results and their discussion.** A combined method of treating patients with AK aimed at correcting the main pathogenesis part of AK has been proposed. A comparative analysis of the effectiveness of the proposed method against the traditional method of treatment of patients with AK has been carried out. The importance of motivational consultation for patients with AK to improve the effectiveness of therapy and improve compliance is substantiated. **Findings.** Improving the diagnosis and optimization of treatment of patients with AK have been obtained by studying the mechanism of the development of the dermatosis, interdependence of the characteristics of its clinical manifestations, development of a diagnostic algorithm and pathogenetically substantiated combined therapy coupled with preventive measures.

Keywords: actinic keratosis, CD34, cryodestruction, cyclin D1, immunohistochemistry, IPL, Ki-67, MMP-9, p53 markers, TIMP-1.

Глушок Віталій Степанович – кандидат медичних наук, асистент кафедри інфекційних болезней с епідеміологією, кожними і венерическими болезнями Государственного высшего учебного заведения «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины».