

## ПАТОЛОГИЯ. ОГЛЯД ЛИТЕРАТУРИ

DOI: [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(3-4\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(3-4)-02)

UDC 616.5-003.871-071:612.017.1]-08



**Н. М. Аюбова**, докторант,

*ORCID ID: 0000-0002-1378-9608*,

Ташкентский государственный стоматологический институт,

<https://www.tashsdi.com>, Кафедра терапевтических предметов № 1,

Ташкент, Узбекистан, [nargiza7717@mail.ru](mailto:nargiza7717@mail.ru)

**И. Б. Нурматова**, доцент,

*ORCID ID: 0000-0002-4243-5163*,

Ташкентская медицинская академия, <https://tma.uz>,

Кафедра дерматовенерологии,

Ташкент, Узбекистан, [iroda1074@gmail.com](mailto:iroda1074@gmail.com)

**Ш. Т. Аюпова**, ассистент,

*ORCID ID: 0000-0001-8471-4358*,

Ташкентский государственный стоматологический институт,

<https://www.tashsdi.com>, Кафедра терапевтических предметов № 1,

Ташкент, Узбекистан, [ayupshoh@mail.ru](mailto:ayupshoh@mail.ru)

**Б. С. Азизов**, доктор медицинских наук, доцент,

*ORCID ID: 0000-0003-3320-7406*,

заведующий кафедрой терапевтических предметов № 1,

Ташкентский государственный стоматологический институт,

<https://www.tashsdi.com>, Ташкент, Узбекистан, [bsazizov9@gmail.com](mailto:bsazizov9@gmail.com)

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

**Аннотация.** В статье рассматриваются современные сведения об актиническом кератозе, представлены обобщённые данные научных исследований эпидемиологии заболевания, диагностики, дифференциальной диагностики, особенностей клинической картины, терапии заболевания.

**Ключевые слова:** актинический кератоз; солнечный кератоз; сенильный кератоз; предраковое поражение кожи; хроническое фотоповреждение; плоскоклеточный рак *in situ*; солнечное облучение; ультрафиолет; актинический хейлит.

### ВВЕДЕНИЕ

**Актинический кератоз** (солнечный кератоз, сенильный кератоз) – кератотическое и эритематозное патологическое изменение кожи взрослого человека вследствие хронического

© Н. М. Аюбова, И. Б. Нурматова, Ш. Т. Аюпова, Б. С. Азизов, 2022

прямого воздействия солнечного света [1]. Актинический кератоз (АК), как правило, считается предраковым поражением с низким индивидуальным потенциалом злокачественности и возможностью спонтанной регрессии. Прогрессирование АК в инвазивный плоскоклеточный рак (ПКР), по данным различных авторов, составляет от 0 до 0,53 % на одно поражение АК в год. Исследования в США показали, что на месте очага АК в течение первого года ПКР развивается у 0,6 % пациентов и в течение 4 лет – у 2,57 %. Из математической модели, полученной Marks R. et al., следует, что в среднем из семи очагов АК вероятность развития ПКР в течение 10 лет составляет примерно 10 % [9, 15]. В исследовании по оценке частоты рецидивов АК после полной регрессии показано, что возобновление заболевания наблюдается в 57 % очагов поражения. Эти данные указывают на то, что наличие АК без адекватного лечения является динамическим, но хроническое состояние – с низкой вероятностью спонтанной полной регрессии. В связи с риском прогрессирования в инвазивный ПКР и отсутствием точных прогностических инструментов в отношении определения повреждений, подверженных риску прогрессирования, адекватное лечение АК и полей канцерогенеза считается необходимым.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость АК зависит от уровня естественной инсоляции региона и находится в диапазоне 6–25 %. Среди населения Европы старше 40 лет распространённость АК составляет 6–15 %, в США – 11–26 %. Самая высокая заболеваемость регистрируется в странах, близких к экватору и населённых европеоидной расой. Например, в Австралии распространённость АК у лиц старше 40 лет достигает 40–60 % [1, 2, 5], а на её северо-востоке, в Квинсленде, показатели АК превышают 55 % у мужчин и 37 % у женщин возрастом от 30 до 70 лет [12, 22, 36].

Эпидемиологические данные показывают высокую частоту встречаемости АК в популяциях с фототипом кожи I–III и увеличение случаев АК в последние десятилетия по всему миру. Во всем мире АК становится самой частой карциномой *in situ* у человека. Помимо пола и возраста известны и другие факторы риска, связанные с кумулятивным воздействием ультрафиолета. Человек с АК часто имеет характерные признаки: дерматогелиоз, такой как эфелиды, солнечные лентиго и морщины. Географические факторы, такие как высота и широта, возросшие временные периоды пребывания на солнце (поездки на юг, мода на загар), история сильных солнечных ожогов в детстве, чувствительная кожа, фототип индивидуума, генетические нарушения (пигментная ксеродерма) и иммунодефицит способствуют развитию АК [7]. Половые различия в профессиональном воздействии ультрафиолета могут объяснять большую распространённость АК у мужчин, чем у женщин, особенно у молодых людей [4, 7, 8].

В Европе распространённость АК 15 % среди мужчин и 6 % среди женщин зафиксирована в работе McBride et al. [23]. С 1960-х годов среднегодовой прирост немеланомного рака кожи среди белых популяций в Европе, США, Канаде и Австралии составляли 3–8 % [12, 15, 18]. В США распространённость составляет от 11 до 26 % [17, 34]. В РФ нет достоверной статистики по заболеваемости АК, однако она, вероятно, соответствует средним европейским показателям – 15 % среди мужчин и 6 % среди женщин. Точное количество людей, страдающих АК, базальноклеточным раком (БКР) и ПКР кожи, неизвестно, потому что в большинстве стран эти раковые заболевания не регистрируются в реестрах раковых заболеваний [22, 24, 41]. В одном из исследований наблюдались пациенты с гистопатологически подтверждённым АК на том же месте, где впоследствии развился ПКР. Данные показывают, что 10 % АК в течение двух лет перерастает в ПКР [23].

В заключение следует отметить, что заболеваемость АК ежегодно увеличивается и врачам

первичного звена всё чаще приходится сталкиваться на приёме с данным заболеванием и дифференцировать его с воспалительным дерматозом (себорейным дерматитом), дискоидной красной волчанкой, ирритативным дерматитом, гранулёмой лица с эозинофилией, БКР и ПКР кожи.

## ПАТОГЕНЕЗ

В возникновении актинического кератоза основную роль играет хроническое воздействие солнечного излучения. Эффект фотоповреждения кожи определяется кумулятивной дозой облучения, т. е. суммарной дозой облучения, которую пациент получил в течение всей жизни. Ультрафиолетовое облучение индуцирует мутации в гене TP53 (tumor protein 53), подавляющем опухолевый рост. Потеря функции гена p53 приводит к развитию неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и формированию очагов актинического кератоза [15, 18, 24]. При иммуносупрессии, длящейся более 20 лет, риск возникновения АК составляет 40–60 % с высокой вероятностью злокачественной трансформации в ПКР [2, 10, 11, 30].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начинается заболевание неожиданно, с бессимптомного появления на открытых участках кожного покрова шелушащихся инфильтрированных красноватых пятен небольшой величины, до 1 см в диаметре, с чёткими границами. Чаще всего проявляется его эритематозная форма, когда в процесс вовлекается кожа спинки носа и на фоне пятна можно увидеть телеангиоэктазии. Гипертрофическая форма локализуется на лбу и верхнем веке, первичным элементом является бляшка с толстыми роговыми чешуйками (кожный рог). При педжетовидной форме заболевания высыпания напоминают себорейную бородавку из-за формы и коричневой окраски. Так же проявляется пигментная или папилломатозная форма болезни. Актинический хейлит локализуется на нижней губе, где возникают трещины и эрозии. Кроме этого актинический кератоз может локализоваться на открытых участках тела – шее, плечах, кистях, предплечьях, ушных раковинах, щеках, на волосистой части головы.

Возможны три варианта течения очагов АК: спонтанный регресс, стабильное течение без тенденции к прогрессированию и трансформация в плоскоклеточный рак [14, 15, 16].

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика актинического кератоза проводится дерматоскопическими и гистологическими исследованиями на основании клинических признаков.

При дерматоскопическом исследовании непигментированные очаги актинического кератоза на лице представлены «клубничным паттерном», определяемым как размытая эритема, расположенная между волосными фолликулами. Волосные фолликулы открыты, заполнены желтоватыми пробками и окружены белым ореолом. При проведении дерматоскопии других участков кожного покрова определяются точечные сосуды [34, 36]. Результаты, полученные при проведении дерматоскопии, должны рассматриваться исключительно в совокупности с данными объективного осмотра и с учётом анамнеза.

При морфологическом исследовании для актинического кератоза характерны очаги гиперкератоза и паракератоза в сочетании с эластозом, дегенеративными изменениями коллагеновых волокон и дисплазией эпидермальных клеток от лёгкой до тяжёлой степени выражен-

ности. При наличии паракератоза зернистый слой эпидермиса отсутствует. Дисплазия проявляется дезорганизацией клеточных слоёв и наличием атипичных кератиноцитов с крупными плеоморфными гиперхромными ядрами. При начальных стадиях АК наблюдается лёгкая степень дисплазии. Выраженная дисплазия свидетельствуют о развитии плоскоклеточного рака кожи *in situ* или инвазивного плоскоклеточного рака [3, 10, 19, 36].

Неинвазивным методом диагностики актинического кератоза является конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, чувствительность которой составляет 80 %, специфичность – 98,6 %. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия позволяет оценивать динамику процесса во время терапии, так как на близком к гистологическому исследованию уровне она способна оценить клеточную атипичность [4, 14, 21, 25, 26].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику актинического кератоза проводят при себорейном кератозе, дискоидной красной волчанке, плоскими бородавками, плоскоклеточным раком, базальноклеточным раком, лентиго-меланозе (*lentigo maligna*), солнечным лентиго, беспигментной меланоме. Плоскоклеточный рак, беспигментная меланома и лентиго-меланоз клинически не отличаются от АК, поэтому требуют морфологической верификации [10, 14, 40].

## ЛЕЧЕНИЕ

Главным направлением лечения актинического кератоза выступает деструктивная терапия с использованием физических методов воздействия (криодеструкция, кюретаж и электрокоагуляция, лазерная и радиохирургическая деструкция, хирургическая эксцизия, фотодинамическая терапия). Также применяются цитотоксические, химические и другие методы лечения [5, 11, 21].

В связи с риском трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи лечение заболевания рекомендовано проводить во всех случаях [5, 14, 43]. Решение о тактике лечения следует принимать совместно с пациентом. Berry K. et al. (2017) в своих исследованиях указывают, что врачам следует информировать пациентов о риске злокачественной трансформации АК для формирования приверженности больного к терапии [27, 41].

Метод лечения актинического кератоза определяется на основании данных о локализации, длительности заболевания, количестве очагов, возрасте больного, сопутствующей патологии, наличии иммуносупрессии [27, 38]. При назначении терапии пациентам с множественными очагами актинического кератоза следует отдавать предпочтение методам лечения, оказывающим воздействие не только на очаги, но и на окружающее их «поле канцеризации».

Первой линией терапии при наличии единичных очагов является **криодеструкция**. При её применении происходит замораживание, кристаллизация межклеточной и внутриклеточной жидкости, что в дальнейшем приводит к разрушению клеточных мембран и нарушению микроциркуляции. Криодеструкция проводится одноцикловым (при поверхностных поражениях) или двухцикловым методом с экспозицией 20–40 секунд. В местах со слабо выраженной гиподермой (ушные раковины, нос, волосистая часть головы) экспозицию можно сократить до 10–15 секунд, повторив процедуру через три недели. В связи с низкой себестоимостью процедуры, доступностью, отсутствием необходимости в местной анестезии криодеструкция является широко используемым методом. К основным недостаткам метода относится местная воспалительная реакция после проведения процедуры и последующая

гипопигментация на месте бывшего очага. В области носа и ушных раковин криодеструкцию следует проводить с осторожностью, так как при глубокой заморозке существует вероятность образования атрофических рубцов. Глубокое замораживание тканей в области волосистой части головы может приводить к поражению надкостницы, в связи с чем пациентов может беспокоить боль в течение нескольких дней после лечения. Через 3–4 недели после проведения криодеструкции обязателен осмотр пациента, при необходимости процедуру криодеструкции повторяют. Исчезновение высыпаний наблюдается в течение трех месяцев у 68–75 % пациентов [4, 6, 10, 14].

При наличии множественных очагов возможно проведение **лазерной шлифовки** лица. У пациентов могут наблюдаться побочные эффекты в виде болезненности, воспаления, длительного периода заживления, развития пигментации и рубцовых изменений [10, 42].



**Рис. 1.** Актинический кератоз на предплечьях от хронического воздействия солнечного света



**Рис. 2.** Множественные очаги актинического кератоза на различных этапах развития на местах хронического воздействия солнечного света

Препаратом для топической терапии актинического кератоза является Имихимод в виде 5 % крема. Имихимод стимулирует иммунный ответ посредством индукции интерферона- $\alpha$ , фактора некроза опухоли и других цитокинов. Препарат наносят на очаги 1 раз в день 2–3 раза в неделю в течение 16 недель, после чего следует 4-недельный перерыв. Если очаги актинического кератоза сохраняются, лечение продолжают еще 4 недели. Имихимод хорошо переносится пациентами, если же развивается выраженная эритема – рекомендуется снижение дозы и кратности препарата до 1 раза в неделю. После окончания лечения у 10 % пациентов может наблюдаться рецидив [20].

В США и странах Европы доступен и применяется Ингенол мевбутат гель, одобренный для применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2012 году. Ингенол мевбутат является индуктором апоптоза, вызывает гибель предраковых клеток вследствие митохондриального отека и цитотоксической клеточной антителозависимой реакции. Препарат выпускается в двух концентрациях: 0,05 % – для лечения очагов на коже туловища и конечностей и 0,015 % – для нанесения на очаги, локализующиеся на коже лица и волосистой части головы. Ингенол мевбутат применяется 1 раз в день в течение 2–3 дней подряд. На фоне терапии возможно развитие выраженной воспалительной реакции, отека, зуда, жжения кожи. В странах США и странах Европы наравне с имихимодом и фотодинамической терапией ингенол мевбутат гель является первой линией терапии у пациентов со множественными очагами АК или имеющих «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см<sup>2</sup> [14, 25, 28, 29, 32].

Для лечения актинического кератоза Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрен гель, содержащий в составе 3 %-ный диклофенак натрия в 2,5 %-ной гиалуроновой кислоте. Механизм действия препарата при актиническом кератозе до конца не изучен. Диклофенак ингибирует фермент циклооксигеназу второго типа, что вызывает торможение биосинтеза простагландинов, в том числе простагландина E<sub>2</sub>. Увеличение количества ЦОГ-2 обусловлено её активным синтезом под действием определённых индукторов: воспалительных цитокинов, факторов роста, промоторов опухолевого роста, активированных онкогенов. В коже циклооксигеназа второго типа индуцируется в ответ на воздействие ультрафиолета. Повышение уровня ЦОГ-2 и простагландина E<sub>2</sub> в тканях ассоциировано с локальной иммуносупрессией, подавлением цитотоксической активности естественных киллеров, усиленной пролиферацией опухолевых клеток и неоангиогенезом. Ингибирование фермента циклооксигеназы второго типа может оказывать противоопухолевый эффект [10, 27, 33]. Гель, содержащий 3 % диклофенак натрия в 2,5 % гиалуроновой кислоте, рекомендован для терапии пациентов (особенно старше 75 лет) со множественными очагами АК или имеющих «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см<sup>2</sup> [14]. Гель наносится 2 раза в день в течение 8–12 недель. Максимальное количество наносимого геля не должно превышать 8 г в сутки. Клиническая эффективность достигается через 30 дней от начала лечения; полное разрушение очагов наблюдается у 31 % и 47 % пациентов через 2 и 3 месяца соответственно [10, 16]. В сравнении с 5-фторурацилом и имихимодом препарат хорошо переносится пациентами, практически не вызывает воспалительных явлений, однако является менее эффективным [16]. В настоящее время в лечении актинического кератоза исследуется эффективность других нестероидных противовоспалительных средств, в частности пироксикама [5, 33].

Кроме этого, при терапии актинического кератоза могут использоваться дермабразия и химический пилинг.

## ВЫВОДЫ

Актинический кератоз является широко распространенной патологией и представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире в связи с возможностью трансформации в плоскоклеточный рак кожи. Важным аспектом снижения распространенности актинического кератоза является профилактика, для чего необходимо обучение населения грамотному использованию солнцезащитных средств и информирование о вредных последствиях часто повторяющегося неконтролируемого воздействия солнечного облучения. В Узбекистане наблюдается повышенный уровень инсоляции. Максимальную защиту от ультрафиолетового облучения обеспечивают солнцезащитные средства широкого спектра действия (с защитой от ультрафиолетовых лучей спектра А и В) с фактором защиты не ниже 30 (SPF30), которые необходимо наносить на все открытые участки кожи перед выходом на солнце. Лицам, имеющим факторы риска возникновения актинического кератоза, в особенности со светлым фототипом кожи, в летнее время года необходимо избегать прямых солнечных лучей с 11.00 до 14.30, носить одежду с длинными рукавами, широкополую шляпу или зонт, не посещать солярий. Чрезвычайно важно обучение пациентов самоосмотру и выявлению очагов на подверженных хронической инсоляции участках кожного покрова для ранней диагностики и своевременного лечения актинического кератоза. Тактика лечения зависит от локализации, длительности заболевания, количества очагов, возраста пациента, сопутствующей патологии, наличия иммуносупрессии. В некоторых случаях требуется комбинация методов терапии. В связи с риском трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи лечение заболевания рекомендовано проводить во всех случаях. При подозрении на злокачественный процесс необходимо провести морфологическое исследование [43].

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Т. В., Мураховская Е. К., Ковалева Ю. П. Актинический кератоз: современный взгляд на проблему. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019. Т. 95. № 6. С. 5–13. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13>
2. Азизов Б. С., Алиев А. Ш., Агзамходжаева С. С., Нурматова И. Б., & Солметова М. А. К диагностике бугоркового кожного лейшманиоза. *Stomatologiya*. 2018. № 2. С. 79–82.
3. Азизов Б. С., Исмаилова Г. А., Набиев Ф., Нурматова И. Б., Усманов А. Клиническая характеристика у пациентов с ВИЧ/СПИДом. Ташкент: «Махлиyo-shifo» & V. 46 с.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236 с.
5. Кирьяков Д. А., Ганиев А. А., Азизов Б. С., Нурматова И. Б. и Латипов И. И. Эпидемиология злокачественных новообразований среди жителей ташкентской области. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*. 2021. Т. 2. № 11. С. 342–346. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GUW9N>
6. Нурматова И. Б. (2021). Применение лазерных технологий в лечении онихомикоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. № 3. С. 39–41.
7. Хлебникова А. Н., Бобров М. А., Селезнева Е. В., Чанглян К. А. Морфологические особенности актинического кератоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. № 2. С. 10–15.
8. Хлебникова А. Н., Обыденнова К. В., Седова Т. Г., Андрюхина В. В. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017. No. 2. С. 45–52. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-2-45-52>
9. Bäckvall H., Asplund A., Gustafsson A. et al. Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. *Mutation Research*. 2005. V. 571. No. 1–2. P. 65–79.
10. Beasley K. L., Weiss R. A. Radiofrequency in cosmetic dermatology. *Dermatologic Clinics*. 2014. V. 32. No. 1. P. 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.det.2013.09.010>

11. Berry K., Butt M., Kirby J. S. Influence of information framing on patient decisions to treat actinic keratosis. *JAMA Dermatol.* 2017. V. 153. No. 5. P. 421–426. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5245>
12. Bobyr I., Campanati A., Consales V. Ingenol mebutate in actinic keratosis: a clinical, videodermoscopic and immunohistochemical study. *JEADV.* 2017. V. 31. No. 2. P. 260–266. <https://doi.org/10.1111/jdv.13831>
13. Chen G. J., Feldman S. R., Williford P. M et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatologic Surgery.* 2005. No. 31. P. 43–47. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31009>
14. Copcu E., Sivrioglu N., Culhaci N. Cutaneous horns: are these lesions as innocent as they seem to be? *World Journal of Surgical Oncology.* 2004. No. 2. P. 18. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-2-18>
15. Criscione V. D., Weinstock M. A., Naylor M. F. et al. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer.* 2009. No.115. P. 2523–2530. <https://doi.org/10.1002/cncr.24284>
16. De Oliveira E. C. V., da Motta V. R. V., Pantoja P. C. et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *International Journal of Dermatology.* 2019. V. 58. No. 4. P. 400–407. <https://doi.org/10.1111/ijd.14147>
17. Dreno B., Amici J. M., Basset-Seguín N. et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. *JEADV.* 2014. No. 28. P. 1141–1149. <https://doi.org/10.1111/jdv.12434>
18. Feldman S. R., Fleischer A. B. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis.* 2011. V. 87. No. 4. P. 201–207.
19. Freeman R. G. Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. *Cancer.* 1968. V. 21. No. 6. P. 1114–1120. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196806\)21:6%3C1114::AID-CNCR2820210611%3E3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196806)21:6%3C1114::AID-CNCR2820210611%3E3.0.CO;2-G)
20. Goldenberg G. Treatment considerations in actinic keratosis. *JEADV.* 2017. V. 31. No. S2. P. 12–16. <https://doi.org/10.1111/jdv.14152>
21. Gupta A. K., Paquet M., Villanueva E., Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012. 12. P. CD004415. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004415.pub2>
22. Kelman Z. PCNA: structure, function and interactions. *Oncogene.* 1997. V. 14. No. 6. C. 629–640. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1200886>
23. McBride P., Neale R., Pandeya N., Green A. Sun-related factors, beta papillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study. *Archives of Dermatology.* 2007. V. 143. No. 7. P. 862–868. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.7.862>
24. Pacifici R. E., Davies K. J. A. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free-radical theory of aging revisited. *Gerontology.* 1991. V. 37. No. 1-3. P. 166-180. <https://doi.org/10.1159/000213257>
25. Padilla R. S., Sebastian S., Jiang Z. et al. Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatology.* 2010. V. 146. No. 3. P. 288–293. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.378>
26. Parrish J. A. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. *New England Journal of Medicine.* 2005. No. 353. P. 2712–2713. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr054224>
27. Park H., Kim W., Kim H., Yeo H. Cutaneous horn in premalignant and malignant conditions. *Archives of Craniofacial Surgery.* 2016. V. 17. No. 1. P. 25–27. <https://doi.org/10.7181%2Facfs.2016.17.1.25>
28. Pellacani G., Peris K., Guillen C. et al. A randomized trial comparing simultaneous vs. sequential field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate on two separate areas of the head and body. *JEADV.* 2015. V. 29. No. 11. P. 2192–2198. <https://doi.org/10.1111/jdv.13211>
29. Pellacani G., Ulrich M., Casari A. et al. Grading keratinocyte atypia in actinic keratosis: a correlation of reflectance confocal microscopy and histopathology. *JEADV.* 2015. V. 29. No. 11. P. 2216–2221. <https://doi.org/10.1111/jdv.13215>
30. Peris K., Calzavara-Pinton P. G., Neri L. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *JEADV.* 2016. V. 30. No. 7. P. 1077–1084. <https://doi.org/10.1111/jdv.13648>
31. Peris K., Micantonio T., Piccolo D. et al. Dermoscopic features of actinic keratosis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2007. V. 5. No. 11. P. 970–976. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06318.x>
32. Plasmeijer E. I., Neale R. E. Buettner P. G. Betapapillomavirus infection profiles in tissue sets from cutaneous squamous cell-carcinoma patient. *International Journal of Cancer.* 2010. V. 126. No. 11. P. 2614–2621. <https://doi.org/10.1002/ijc.24991>



33. Pomerantz H., Hogan D., Eilers D. et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5 %, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*. 2015. V. 151. No. 9. P. 952–960. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0502>
34. Quaedvlieg P. J., Tirsi E., Thissen M. R., Krekels G. A. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones. *European Journal of Dermatology*. 2006. V. 16. No. 4. P. 335–339. PMID: 16935787
35. Rosen R. H., Gupta A. K., Tyring S. K. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012. V. 66. No. 3. P. 486–493. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.038>
36. Schmitz L., Kahl P., Majores M. et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *JEADV*. 2016. V. 30. No. 8. P. 1303–1307. <https://doi.org/10.1111/jdv.13626>
37. Seyed Jafari S. M., Timchik T., Hunger R. E. In vivo confocal microscopy efficacy assessment of daylight photodynamic therapy in actinic keratosis patients. *JEADV*. 2016. V. 175. No. 2. P. 375–381. <https://doi.org/10.1111/bjd.14517>
38. Strunk T., Braaten L. R., Szeimies R. M. Actinic keratosis – a literature review. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014. No. 5. P. 42–52.
39. Tomas D. Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumor. *Acta Medica Croatica*. 2009. No. 63. Suppl. 2. P. 53–588.
40. Thomas G. J., Herranz P., Cruz S. B., Parodi A. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: potential mechanism of action of diclofenac sodium 3 % in hyaluronic acid 2,5 %. *Dermatologic Therapy*. 2019. V. 32. No. 3. P. e12800. <https://doi.org/10.1111/dth.12800>
41. Tsvetkova G. M., Getiding Z. M., la Poel G. Pathomorphology of the skin in senile pruritus. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1983. No. 8. P. 8–12.
42. Werner R. N., Jacobs A., Rosumeck S. 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. *JEADV*. 2015. V. 29. No. 11. P. 2069–2079. <https://doi.org/10.1111/jdv.13180>
43. Zalaudek I., Giacomel J., Argenziano G. et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *British Journal of Dermatology*. 2006. V. 155. No. 5. P. 951–956. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07426.x>

## REFERENCES

- Abramova, T. V., Murakhovskaya, E. K., Kovaleva, Yu. P. (2019). Actinic keratosis: actual view. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 95(6), 5–13. [Russian]. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13>
- Azizov, B. S., Aliev, A. Sh., Agzamkhodzhayeva, S. S., Nurmatova, I. B., & Solmetova, M. A. (2018). К диагностике бугоркового кожного лейшманиоза. *Stomatologiya*, (2), 79–82. [Russian].
- Azizov, B., Ismailova, G., Nabiev, F., Nurmatova, I., & Usmanov, A. Clinical characteristics of patients with HIV/AIDS. Tashkent: «Maxliyo-shifo» & V, 46.
- Bäckvall, H., Asplund, A., Gustafsson, A. et al. (2005). Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. *Mutation Research*, 571(1–2), 65–79.
- Beasley, K. L., Weiss, R. A. (2014). Radiofrequency in cosmetic dermatology. *Dermatologic Clinics*, 32(1), 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.det.2013.09.010>
- Berry, K., Butt, M., Kirby, J. S. (2017). Influence of information framing on patient decisions to treat actinic keratosis. *JAMA Dermatology*, 153(5), 421–426. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5245>
- Boby, I., Campanati, A., Consoles, V. (2017). Ingenol mebutate in actinic keratosis: a clinical, videodermoscopic and immunohistochemical study. *JEADV*, 31(2), 260–266. <https://doi.org/10.1111/jdv.13831>
- Chen, G. J., Feldman, S. R., Williford, P. M. et al. (2005). Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatologic Surgery*, 31(1), 43–47. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31009>
- Сопчу, Е., Sivrioglu, N., Culhaci, N. (2004). Cutaneous horns: are these lesions as innocent as they seem to be? *World Journal of Surgical Oncology*, 2, 18. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-2-18>
- Criscione, V. D., Weinstock, M. A., Naylor, M. F. et al. (2012). Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer*, 115, 2523–2530. <https://doi.org/10.1002/cncr.24284>

- De Olivera, E. C. V., da Motta, V. R. V., Pantoja, P. C. et al. (2019). Actinic keratosis – review for clinical practice. *International Journal of Dermatology*, 58(4), 400–407. <https://doi.org/10.1111/ijd.14147>
- Dreno, B., Amici, J. M., Basset-Seguín, N. et al. (2014). Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. *JEADV*, 28, 1141–1149. <https://doi.org/10.1111/jdv.12434>
- Feldman, S. R., Fleischer A. B. (2011). Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis*, 87(4), 201–207.
- Freeman, R. G. (1968). Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. *Cancer*, 21(6), 1114–1120. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196806\)21:6%3C1114::AID-CNCR2820210611%3E3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196806)21:6%3C1114::AID-CNCR2820210611%3E3.0.CO;2-G)
- Goldenberg, G. (2017). Treatment considerations in actinic keratosis. *JEADV*, 31(S2), 12–16. <https://doi.org/10.1111/jdv.14152>
- Gupta A. K., Paquet M., Villanueva E., Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. 12. P. CD004415. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004415.pub2>
- Kaprin, A. D., Starinsky, V. V., Petrova, G. V. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. M., 2018. 236 p. [Russian].
- Kiryakov, D. A., Ganiev, A. A., Azizov, B. S., Nurmatova, I. B., Latipov, I. I. (2021). Epidemiology of malignant neoplasms among residents of the Tashkent region. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 2(11), 342–346. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GUW9N>
- Nurmatova, I. B. (2021). Применение лазерных технологий в лечении онихомикоза. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 3, 39–41. [Russian].
- Khlebnikova, A. N., Bobrov, M. A., Selezneva, E. V., Changlyan, K. A. (2012). Morphological features of actinic keratosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2, 10–15. [Russian].
- Khlebnikova, A. N., Obydenova, et al. (2017). Diagnosis of actinic keratosis by dermatoscopy. *Vestnik dermatologii i venerologii*, (2), 45–52. [Russian]. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-2-45-52>
- Kelman, Z. (1997). PCNA: structure, function and interactions. *Oncogene*, 14, 629–640. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1200886>
- McBride, P., Neale, R., Pandeya, N., & Green, A. (2007). Sun-related factors, beta papillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study. *Archives of Dermatology*, 143(7), 862–868. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.7.862>
- Pacifici, R. E., Davies, K. J. A. (1991). Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free-radical theory of aging revisited. *Gerontology*, 37(1-3), 166–180. <https://doi.org/10.1159/000213257>
- Padilla, R. S., Sebastian, S., Jiang, Z. et al. (2010). Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatology*, 146(3), 288–293. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.378>
- Parrish, J. A. (2005). Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. *New England Journal of Medicine*, (353), 2712–2713. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr054224>
- Park, H., Kim, W., Kim, H., & Yeo, H. (2016). Cutaneous horn in premalignant and malignant conditions. *Archives of Craniofacial Surgery*, 17(1), 25–27. <https://doi.org/10.7181%2Facfs.2016.17.1.25>
- Pellacani, G., Peris, K., Guillen, C. et al. (2015). A randomized trial comparing simultaneous vs. sequential field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate on two separate areas of the head and body. *JEADV*, 29(11), 2192–2198. <https://doi.org/10.1111/jdv.13211>
- Pellacani, G., Ulrich, M., Casari, A. et al. (2015). Grading keratinocyte atypia in actinic keratosis: a correlation of reflectance confocal microscopy and histopathology. *JEADV*, 29(11), 2216–2221. <https://doi.org/10.1111/jdv.13215>
- Peris, K., Calzavara-Pinton, P. G., & Neri L. (2016). Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *JEADV*, 30(7), 1077–1084. <https://doi.org/10.1111/jdv.13648>
- Peris, K., Micantonio, T., Piccolo, D. et al. (2007). Dermoscopic features of actinic keratosis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 5(11), 970–976. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06318.x>
- Plasmeijer, E. I., Neale, R. E., & Buettner, P. G. (2010). Betapapillomavirus infection profiles in tissue sets from cutaneous squamous cell-carcinoma patient. *International Journal of Cancer*, 126(11), 2614–2621. <https://doi.org/10.1002/ijc.24991>
- Pomerantz, H., Hogan, D., Eilers, D. et al. (2015). Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5 %, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*, 151(9), 952–960. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0502>

- Quaedvlieg, P. J., Tirsi, E., Thissen, M. R., & Krekels, G. A. (2006). Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones. *European Journal of Dermatology*, 16(4), 335–339. PMID: 16935787
- Rosen, R. H., Gupta, A. K., & Tyring, S. K. (2012). Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *JAAD*, 66(3), 486–493. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.038>
- Schmitz, L., Kahl, P., Majores, M. et al. (2016). Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *JEADV*, 30(8), 1303–1307. <https://doi.org/10.1111/jdv.13626>
- Seyed Jafari, S. M., Timchik, T., & Hunger, R. E. (2016). In vivo confocal microscopy efficacy assessment of daylight photodynamic therapy in actinic keratosis patients. *JEADV*, 175(2), 375–381. <https://doi.org/10.1111/bjd.14517>
- Strunk, T., Braaten, L. R., & Szeimies, R. M. (2014). Actinic keratosis – a literature review. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, (5), 42–52.
- Tomas, D. (2009). Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumor. *Acta Medica Croatica*, (63), Suppl. 2, 53–58.
- Thomas, G. J., Herranz, P., Cruz, S. B., & Parodi, A. (2019). Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: potential mechanism of action of diclofenac sodium 3 % in hyaluronic acid 2,5 %. *Dermatologic Therapy*, 32(3), e12800. <https://doi.org/10.1111/dth.12800>
- Tsvetkova, G. M., Getiding Z. M., la Poel G. (1983). Pathomorphology of the skin in senile pruritus. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, (8), 8–12.
- Werner, R. N., Jacobs, A., Rosumeck, S. et al. (2015). Evidence and consensus based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis – international league of dermatological societies in cooperation with the European dermatology forum. *JEADV*, 29(11), 2069–2079. <https://doi.org/10.1111/jdv.13180>
- Zalaudek, I., Giacomel, J., Argenziano, G. et al. (2006). Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *British Journal of Dermatology*, 155(5), 951–956. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07426.x>

Отримано [Received] 04.02.2022

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ АСПЕКТИ АКТИНІЧНОГО КЕРАТОЗУ

**Н. М. Аюбова**, докторант,

ORCID ID: 0000-0002-1378-9608,

Ташкентський державний стоматологічний інститут <https://www.tashsdi.com>,

Кафедра терапевтичних предметів № 1, Ташкент, Узбекистан, [nargiza7717@mail.ru](mailto:nargiza7717@mail.ru)

**І. Б. Нурматова**, доцент,

ORCID ID: 0000-0002-4243-5163,

Ташкентська медична академія, <https://tma.uz>,

Кафедра дерматовенерології, Ташкент, Узбекистан, [iroda1074@gmail.com](mailto:iroda1074@gmail.com)

**Ш. Т. Аюпова**, асистент,

ORCID ID: 0000-0001-8471-4358,

Ташкентський державний стоматологічний інститут, <https://www.tashsdi.com>,

Кафедра терапевтичних предметів № 1, Ташкент, Узбекистан, [ayupshoh@mail.ru](mailto:ayupshoh@mail.ru)

**Б. С. Азізов**, доктор медичних наук, доцент,

ORCID ID: 0000-0003-3320-7406,

завідуючий Кафедрою терапевтичних предметів № 1,

Ташкентський державний стоматологічний інститут <https://www.tashsdi.com>,

Ташкент, Узбекистан, <https://www.tsd.uz>, [bsazizov9@gmail.com](mailto:bsazizov9@gmail.com)

**Анотація.** У статті розглядаються сучасні відомості про актинічний кератоз, представлені узагальнені дані наукових досліджень епідеміології захворювання, діагностики, диференціальної діагностики, особливостей клінічної картини, терапії захворювання.

**Ключові слова:** актинічний кератоз; сонячний кератоз; сенільний кератоз; передракове ураження шкіри; хронічне фотопшкодження; плоскоклітинний рак *in situ*; сонячне випромінювання; ультрафіолет; актинічний хейліт.

**CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECTS OF ACTINIC KERATOSIS**

**N. M. Ayubova**, Doktorant,

ORCID ID: 0000-0002-1378-9608,

Tashkent State Dental Institute, <https://www.tashsdi.com>,

Department of Therapeutic subjects No 1, Tashkent, Uzbekistan, [nargiza7717@mail.ru](mailto:nargiza7717@mail.ru)

**I. B. Nurmatova**, Associate Professor,

ORCID ID: 0000-0002-4243-5163,

Tashkent Medical Academy, <https://tma.uz>,

Department of Dermatovenerology, Tashkent, Uzbekistan, [iroda1074@gmail.com](mailto:iroda1074@gmail.com)

**Sh. T. Ayupova**, Assistant Professor,

ORCID ID: 0000-0001-8471-4358,

Tashkent State Dental Institute, <https://www.tashsdi.com>,

Department of Therapeutic subjects No 1, Tashkent, Uzbekistan, [ayupshoh@mail.ru](mailto:ayupshoh@mail.ru)

**B. S. Azizov**, Doctor of Medical Science, Associate Professor,

ORCID ID: 0000-0003-3320-7406,

Head of Department of Therapeutic subjects No 1,

Tashkent State Dental Institute, <https://www.tashsdi.com>, Tashkent, Uzbekistan, [bsazizov9@gmail.com](mailto:bsazizov9@gmail.com)

**Abstract.** The article summarizes information about actinic keratosis, presents modern literature data on the epidemiology of the disease, the features of the clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, therapy of the disease

**Keywords:** actinic keratosis; solar keratosis; senile keratosis; precancerous skin lesion; chronic photodamage; squamous cell carcinoma in situ; solar radiation; ultraviolet; actinic cheilitis.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ:**

**Аюбова Наргіза Мірзабіхулаївна**, докторант кафедри терапевтичних предметів № 1, Ташкентський державний стоматологічний інститут, вул. Махтумкулі, 103, Ташкент, Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0002-1378-9608>, [nargiza7717@mail.ru](mailto:nargiza7717@mail.ru)

**Нурматова Ірода Бахтіярівна**, доцент кафедри дерматовенерології, Ташкентська медична академія, вул. Фарабі, 2, Ташкент, Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0002-4243-5163>, [iroda1074@gmail.com](mailto:iroda1074@gmail.com)

**Аюпова Шахноза Тохірджон-кізі**, асистент кафедри терапевтичних предметів № 1, Ташкентський державний стоматологічний інститут, вул. Махтумкулі, 103, Ташкент, Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0001-8471-4358>, [ayupshoh@mail.ru](mailto:ayupshoh@mail.ru)

**Азізов Бахадир Садикович**, доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри терапевтичних предметів № 1, Ташкентський державний стоматологічний інститут, вул. Махтумкулі, 103, Ташкент, Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0003-3320-7406>, [bsazizov9@gmail.com](mailto:bsazizov9@gmail.com)

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. *The authors declare no conflict of interest.*

**Citation (APA):**

Ayubova, N. M., Nurmatova, I. B., Ayupova, Sh. T., & Azizov, B. S. (2022). Clinical, morphological and immunohistochemical aspects of Actinic keratosis. *Likarska sprava*, (3-4), 15-26. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(3-4\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(3-4)-02)

**Цитування (ДСТУ):**

Аюбова Н. М., Нурматова І. Б., Аюпова Ш. Т., Азізов Б. С. Клініко-морфологічні та імуногістохімічні аспекти актинічного кератозу. *Лікарська справа*. 2022. (3-4), 15-26. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(3-4\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(3-4)-02)