

BIOMEDICAL PHOTONICS

Том 11, № 1, 2022

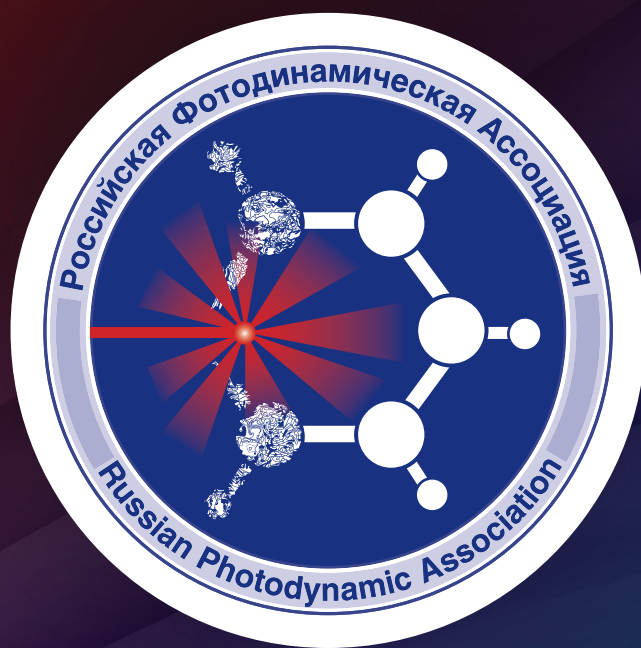
В НОМЕРЕ:

- Влияние фотодинамической терапии на уровень матричных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи
- Результаты индексной сравнительной оценки применения фотодинамической терапии и ультрафиолетового облучения при лечении хронического гингивита
- Влияние бенгальского розового на агрегационную активность тромбоцитов
- Фотодинамическая терапия в лечении больных грибковидным микозом
- Актинический кератоз (обзор литературы)



BMP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мульти-
дисциплинарный журнал.

Выходит 4 раза в год.

Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов ВАК РФ.

Индексируется в международной
реферативной базе данных Scopus.

Издательство и типография:

ООО «Группа Компаний Море».

г. Москва, ул. Воронцовская, д. 34, корп. 10,
офис 47, 56

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Переводчики	Урлова А.Н. Романишкин И.Д.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Цветкова А.И.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3
Тел. 8 (495) 945–86–60
www: PDT-journal.com
E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ

№ ФС 77–51995, выдано 29.11.2012 г. Феде-
ральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением редак-
ции журнала.

К публикации принимаются только статьи, под-
готовленные в соответствии с правилами для
авторов, размещенными на сайте журнала.

Полное или частичное воспроизведение мате-
риалов, опубликованных в журнале, допускает-
ся только с письменного разрешения редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Российская Фотодинамическая Ассоциация

Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель Цент-
ра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей Москов-
ского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герце-
на (Москва, Россия)

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой хи-
мии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображен-
ского Московского технологического университета (Москва, Россия)

Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор, заведую-
щий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре естественно-науч-
ных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН (Мо-
сква, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор, главный научный со-
трудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Об-
нинск, Россия)

Каприн А.Д., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
генеральный директор Национального медицинского исследовательского
центра радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор, заведующий лабо-
раторией Государственного научного центра «Научно-исследовательский
институт органических полупродуктов и красителей», (Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии,
радиотерапии и пластической хирургии им. Л.Л. Лёвшина Первого Москов-
ского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова
(Москва, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель Отде-
ления лазерной онкологии и фотодинамической терапии ФГБУ «Государствен-
ный научный центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России»

Blondel V., профессор Университета Лотарингии, руководитель отделения
Здравоохранение-Биология-Сигналы (SBS), (Нанси, Франция)

Bolotine L., профессор научно-исследовательского центра автоматизации
и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий
в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:

Russian Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Loschenov V.B., Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Kaplan M.A., Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher in A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia)

Kaprin A.D., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Lukyanets E.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of laboratory in State Research Center «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes» (Moscow, Russia)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Oncology, radiotherapy and plastic surgery named after L.L. Lyovshina in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Stranadko E.Ph., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and photodynamic therapy of State Research and Clinical Center of Laser Medicine named by O.K. Skobelcin of FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Blondel V., PhD, professor at University of Lorraine, joint-Head of the Health-Biology-Signal Department (SBS) (Nancy, France)

Bolotine L., PhD, professor of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

Steiner R., PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.

The journal is issued 4 times per year.

The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation
The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

Publishing house and printing house:

LLC "Group of Companies More".

Moscow, Vorontsovskaya str., 34, building 10, office 47, 56

Editorial staff:

Chief of the editorial staff Ivanova-Radkevich V.I.

Science editor professor Mamontov A.S.

Literary editor Moiseeva R.N.

Translators Urlova A.N.

Romanishkin I.D.

Computer design Kreneva E.I.

Desktop publishing Tsvetkova A.I.

The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3

Tel. 8 (495) 945–86–60

www: PDT-journal.com

E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77–51995, issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index

of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Влияние фотодинамической терапии на уровень матричных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожиВ.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев,
А.А. Цымбал, Л.М. Ким

4

Результаты индексной сравнительной оценки применения фотодинамической терапии и ультрафиолетового облучения при лечении хронического гингивитаК.В. Лосев, Т.В. Костякова, Н.В. Бацула,
М.А. Верендеева, О.В. Кузина, А.В. Лосев

13

Влияние бенгальского розового на агрегационную активность тромбоцитов

Н.Н. Петрищев, Т.Г. Гришачева, С.Г. Чефу

20

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Фотодинамическая терапия в лечении больных грибовидным микозом

Е.В. Филоненко, В.И. Иванова-Радкевич

27

Актинический кератоз (обзор литературы)

Е.В. Филоненко, С.С. Окушко

37

ORIGINAL ARTICLES

Influence of photodynamic therapy on the level of matrix metalloproteinases in squamous cell skin cancerMaslyakov V.V., Grebnev D.Yu.,
Tsybal A.A., Kim L.M.

4

The results of the index comparative evaluation of photodynamic therapy and ultraviolet irradiation in the treatment of chronic gingivitisLosev K.V., Kostyakova T.V., Batsula N.V.,
Verendeeva M.A., Kuzina O.V., Losev A.V.

13

Influence of rose bengal on platelet aggregation activity

Petrishchev N.N., Grishacheva T.G., Chifu S.G.

20

REVIEWS OF LITERATURE

Photodynamic therapy in the treatment of patients with mycosis fungoides

Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I.

27

Actinic keratosis (review of literature)

Filonenko E.V., Okushko S.S.

37

ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ

В.В. Масляков¹, Д.Ю. Гребнев², А.А. Цымбал³, Л.М. Ким⁴

¹ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Россия

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия

Резюме

Изучено влияние фотодинамической терапии (ФДТ) на уровень матричных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи (ПКРК). В исследовании участвовали 202 человека, из них 185 пациентов с ПКРК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в лечебных учреждениях г. Энгельса и г. Саратова в период с 2015 по 2019 гг., и 17 доноров. Дизайн исследования включал в себя исследования в трех группах. В первую (основную) группу пациентов вошли 74 (36,6%) больных ПКРК, которым было проведено комбинированное лечение, включающее на первом этапе ФДТ, на втором – хирургическое лечение. Вторую группу составили 111 (55,0%) больных ПКРК, которым было выполнено только хирургическое лечение. Третья группа состояла из 17 (8,4%) относительно здоровых доноров-добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы. В результате проведенного исследования было установлено, что уровень ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) в сыворотке крови у пациентов с ПКРК понижен по сравнению с физиологически нормальными показателями, что приводило к статистически достоверному повышению показателей матричных металлопротеиназ (MMPs): MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Выполнение только хирургического лечения при ПКРК не приводит к полному восстановлению данных показателей. Однако применение комбинированного лечения, включающего ФДТ, позволило уже до начала хирургического этапа статистически достоверно увеличить количество TIMP-1, что закономерно приводило к снижению уровня MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. После иссечения опухоли у пациентов этой группы установлена полная нормализация TIMP-1, что, в свою очередь, способствовало снижению, а затем восстановлению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 до физиологически нормальных значений.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, металлопротеиназы.

Для цитирования: Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Цымбал А.А., Ким Л.М. Влияние фотодинамической терапии на уровень матричных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 4–12 doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-4-12

Контакты: Масляков В.В., e-mail: maslyakov@inbox.ru

INFLUENCE OF PHOTODYNAMIC THERAPY ON THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN SQUAMOUS CELL SKIN CANCER

Maslyakov V.V.¹, Grebnev D.Yu.², Tsymbal A.A.³, Kim L.M.⁴

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mari State University», Yoshkar-Ola, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Yekaterinburg, Russia

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Private institution educational organization of higher education «Medical University «Reaviz»», Saratov, Russia

Abstract

The effect of photodynamic therapy (PDT) on the level of matrix metalloproteinases in squamous cell skin cancer (SCSC) was studied. The study involved 202 people, including 185 patients with SCSC, who were on outpatient and inpatient treatment in medical institutions of Engels and Saratov during the period from 2015 to 2019, and 17 donors. The study design included studies in three main groups. The first (intervention)

group included 74 (36.6%) patients with SCSC who underwent combined treatment, including PDT at the first stage and surgical treatment at the second stage. The second group consisted of 111 (55.0%) patients with SCSC who underwent only surgical treatment. The third group consisted of 17 (8.4%) relatively healthy volunteer donors, comparable in age and sex with the patients of the main group. As a result of the study, it was found that the level of metalloproteinase-1 inhibitor (TIMP-1) in the blood serum of patients with SCSC was reduced compared with physiologically normal indicators, which led to a statistically significant increase in matrix metalloproteinases (MMPs) MMPs-2, MMPs-7 and MMPs-9. Performing only surgical treatment for this pathology does not lead to a complete recovery of these indicators. However, the use of combined treatment including PDT showed a statistically significant increase in the amount of TIMP-1 before the start of surgical treatment, which naturally led to a decrease in MMPs-2, MMPs-7 and MMPs-9. Later, after excision of the tumor, the patients of this group had a complete normalization of TIMP-1, which, in turn, contributed to a decrease and then restoration of the number of MMPs-2, MMPs-7 and MMPs-9 to physiologically normal values.

Keywords: Squamous cell skin cancer, photodynamic therapy, metalloproteinases.

For citations: Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Tsymbal A.A., Kim L.M. Influence of photodynamic therapy on the level of matrix metalloproteinases in squamous cell skin cancer, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 4–12 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-4-12.

Contacts: Maslyakov V.V., e-mail: maslyakov@inbox.ru

Введение

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) составляет около 20% от числа всех злокачественных заболеваний кожи [1, 2, 3]. ПКРК – самая злокачественная эпителиальная опухоль кожи и слизистых оболочек с плоскоклеточной дифференцировкой, развивающаяся из кератиноцитов [4]. ПКРК характеризуется деструктивным характером роста с постепенным прогрессированием опухолевого процесса, инфильтрацией подлежащих тканей, метастазированием в регионарные и отдаленные лимфатические узлы (85%), гематогенным метастазированием во внутренние органы (15%), такие как легкие и кости, что может привести к смерти больного [5]. В настоящее время предложены различные методы лечения этой патологии, включающие хирургическое иссечение опухоли, лучевую терапию, криодеструкцию, иссечение лазером, а также применение фотодинамической терапии (ФДТ).

Метод ФДТ относится к современным методам лечения в онкологии. ФДТ является малоинвазивным и эффективным методом лечения ПКРК, основанным на использовании фотодинамического повреждения опухолевых клеток в ходе фотохимических реакций [6,7]. После введения в организм специального вещества – фотосенсибилизатора, проводится облучение фотосенсибилизированной ткани лазером с определенной длиной волны [8–10]. Представленные в литературе результаты свидетельствуют, что ФДТ – эффективный органосохраняющий метод лечения злокачественных новообразований кожи и слизистых, особенно при неблагоприятной локализации новообразований и в случаях, когда возможности традиционных методов ограничены. Установлено, что полная резорбция опухоли может быть достигнута при однократном или поэтапном воздействии без развития побочных эффектов с максимальным сохранением жизнеспособности окружающих здоровых тканей [1]. Соглас-

но данным литературы в прогнозе и механизме развития рака кожи большое значение отводится металлопротеиназам (MMPs) [11]. Анализ литературных источников показал, что в настоящее время недостаточно изучено влияние ФДТ на изменение уровня MMPs при ПКРК. В настоящем исследовании изучено влияние ФДТ на изменение уровня MMPs при ПКРК.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 202 человека, из которых 185 пациентов с ПКРК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в лечебных учреждениях г. Энгельса и г. Саратова в период с 2015 по 2019 гг., и 17 здоровых добровольцев. Из общего числа пациентов мужчин было 129 (69,7%), женщин – 56 (30,3%). На основании анализа локализации ПКРК по анатомическим областям было установлено, что в 25% случаев опухоль была локализована в области нижних конечностей, в области лица – в 15%, в области различных отделов верхних конечностей – в 20%, в области шеи – в 18%, в различных отделах груди – в 12% случаев, в 10% наблюдений опухоль занимала различные анатомические области спины. Диагноз ПКРК ставили на основе сбора анамнестических данных, жалоб, которые предъявляли пациенты, морфологического исследования. Для морфологического исследования проводили биопсию опухолевой ткани, после получения результата устанавливался окончательный диагноз.

Программа исследования включала в себя исследование в трех основных группах. В первую вошли 74 (36,6%) пациента, которым было проведено комбинированное лечение: ФДТ и операция, включающая широкое иссечение опухоли под внутривенным наркозом. Вторую группу составили 111 (55,0%) пациентов с ПКРК, которым было выполнено только хирургическое лечение. Для контроля и сопоставления полученных лабораторных показателей была

создана третья группа, в которую вошли 17 (8,4%) доноров без установленной онкологической патологии, давшие добровольное согласие на участие в исследовании.

Пациенты, вошедшие в группу 1, имели стадию заболевания T1N0M0 в 25 (33,8%), стадию T2N0M0 – в 49 (66,2%) случаях. В группе 2 пациенты имели стадию заболевания T1N0M0 и T2N0M0 в 26 (23,4%) и 85 (76,6%) случаях, соответственно. На основании анализа проведенных морфологических заключений было установлено, что в 16% случаев была отмечена

веретенноклеточная форма ПКРК, в остальных 84% – акантолитическая форма.

У всех больных 1 и 2 групп были выявлены факторы риска развития рака при анализе данных анамнеза (табл. 1).

Сопутствующая патология была выявлена у 98 (52,7%) пациентов с ПКРК, из них в группе 2 у 43 (23,4%), в группе 1, пациентам которой выполнялась предоперационная ФДТ, у 55 (29,7%) больных. Количество пациентов и характер сопутствующей патологии представлены в табл. 2.

Таблица 1

Факторы риска развития рака у больных плоскоклеточным раком кожи

Table 1

Risk factors for cancer development in patients with squamous cell skin cancer

Факторы риска Risk factors	Число пациентов в группах Number of patients in groups			
	Группа 1 Group 1 (n = 74)		Группа 2 Group 2 (n = 111)	
	абс. число absolute number	%	абс. число absolute number	%
Воздействие вредных производственных факторов Exposure to occupational hazards	47	63,5	22	19,8
Генетическая предрасположенность Genetic predisposition	25	33,8	88	79,3
Курение табака Tobacco smoking	50	67,6	52	46,8

Таблица 2

Структура сопутствующей патологии у пациентов с плоскоклеточным раком кожи

Table 2

Structure of comorbidity in patients with squamous cell skin cancer

Нозологическая форма сопутствующей патологии Nosological form of concomitant pathology	Количество пациентов в группах Number of patients in groups	
	Группа 1 Group 1 (n = 74)	Группа 2 Group 2 (n = 111)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	12 (16,2%)	14 (12,6%)
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	11 (14,9%)	12 (10,8%)
Ожирение различной степени Various degrees of obesity	9 (12,2%)	11 (9,9%)
Эрозивный гастрит Erosive gastritis	16 (21,6%)	5 (4,5%)
Хронический холецистит Chronic cholecystitis	7 (9,4%)	1 (0,9%)
Всего Total	55 (74,3%)	43 (38,7%)

В исследование были включены пациенты с ПКРК стадии T1-2N0M0. Не включали пациентов с диссеминацией онкологического процесса и больных, которым была проведена лучевая и/или химиотерапия.

Исследования проводили после разъяснения его цели и задач и получения разрешения пациентов на участие в исследовании, что подтверждалось письменным согласием. План исследования был заслушан на локальном этическом комитете «Медицинского университета «Реавиз», где получил разрешение и одобрение (протокол №12 от 16.11.2020 г.).

Лечение пациентов в группе 1 проводили в несколько этапов. На первом этапе выполняли ФДТ. В качестве фотосенсибилизатора применяли препарат фотолон, производства «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь). Фотолон вводили внутривенно капельно в дозе 2,0 мг/кг массы тела в 200 мл физиологического раствора, время введения занимало около 30 мин. Одновременно проводили лазерное облучение крови с использованием криптонового лазера, имеющего длину волны 647-675 нм, с плотностью мощности 120-300 мВт. Через 3-4 ч после окончания внутривенного введения проводили сеанс локального облучения опухоли, для этого использовали лазерный аппарат «Латус» ($\lambda=662$ нм, $E=300$ Дж/см²). Выполняли 3 курса ФДТ (введение фотосенсибилизатора и облучение) в течение 3 дней. Через 5 дней после окончания третьего курса ФДТ пациентам этой группы была выполнена операция.

В процессе исследования определяли уровень ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), матриксных металлопротеиназ (MMPs): MMPs-2, MMPs-7, MMPs-9 в сыворотке крови до начала ФДТ в группе 1, в группе 2 – до хирургического удаления опухоли. Затем эти показатели определяли в группе 1 на пятые сутки после окончания ФДТ и до выполнения хирургического этапа. В послеоперационном периоде в обеих группах забор биологического материала (плазма крови) осуществляли на первые, третьи, пятые, седьмые, десятые сутки и через

18 мес. Забор крови и анализ показателей в группе сравнения (группа 3) осуществляли однократно.

Уровень TIMP-1 определяли иммуноферментным методом с применением реактивов R&D Diagnostics Inc. (США). Данный метод определяет количественное содержание исследуемого вещества в биологическом субстрате при помощи соединения вещества с антителами. Количественное определение MMPs в сыворотке крови проводили с использованием сывороток «Human/Mouse/Rat (total)» фирмы Quantikine®, «R&D Systems», которые являются стандартными и предназначены для выполнения прямого иммуноферментного анализа. Для измерений использовали автоматический универсальный ридер ELX800 фирмы «Bio-Tek Instruments, Inc.» (США), предназначенный для микропланшетов.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергали математической обработке на персональном компьютере, имеющем пакет прикладных программ Statistica версии 6.0, а также Excel. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство наших данных не соответствуют закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался U-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывался Z-критерий и показатель достоверности p. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Кроме того, рассчитывался коэффициент корреляции рангов Спирмена (R) и показатель его достоверности p.

Результаты

Доказано, что в процессе канцерогенеза, в том числе и при поражениях кожи, происходят изменения уровней TIMP-1 и MMPs [11]. С целью уточнения характера изменения этих показателей были изучены параметры у всех 185 пациентов, принявших участие в исследовании, до начала проведения лечения (исходный фон) и в ходе последующего динамического наблюдения (см. табл. 3).

Таблица 3

Динамика изменения уровня TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи после лечения

Table 3

Dynamics of changes in the level of TIMP-1 and MMPs in blood serum in patients with squamous cell skin cancer after treatment

Исследуемые показатели Researched indicators	Уровень TIMP-1 и MMPs, нг/мл Level of TIMP-1 and MMPs, ng/ml		
	группа 1 ФДТ + операция group 1 PDT + surgery (n=74)	группа 2 операция group 2 surgery (n=111)	группа 3 доноры group 3 donors (n=17)
до начала лечения (исходный фон) before treatment (initial background)			
TIMP-1	573 (526;742) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,045$	567,3 (557;684) $p_1 = 0,032$ $p_3 = 0,025$	789 (771;793)

Исследуемые показатели Researched indicators	Уровень TIMP-1 и MMPs, нг/мл Level of TIMP-1 and MMPs, ng/ml		
	группа 1 ФДТ + операция group 1 PDT + surgery (n=74)	группа 2 операция group 2 surgery (n=111)	группа 3 доноры group 3 donors (n=17)
MMPs-2	612 (510;627) $p_2 = 0,032$ $p_3 = 0,045$	616 (598;627) $p_1 = 0,012$ $p_3 = 0,045$	254 (252;257)
MMPs-7	12,1 (9,3;14,7) $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,045$	10,4 (11,9;12,5) $p_1 = 0,018$ $p_3 = 0,045$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	852 (708;918) $p_2 = 0,013$ $p_3 = 0,056$	864 (840;910) $p_1 = 0,036$ $p_3 = 0,046$	396 (394;398)
после завершения ФДТ (группа 1) after completion of PDT (group 1)			
TIMP-1	679 (626;742) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,045$	567,3 (557;684) $p_1 = 0,032$ $p_3 = 0,025$	789 (771;793)
MMPs-2	312 (310;317) $p_2 = 0,032$ $p_3 = 0,045$	616 (598;627) $p_1 = 0,012$ $p_3 = 0,046$	254 (252;257)
MMPs-7	4,1 (3,8;4,7) $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,045$	10,4 (11,9;12,5) $p_1 = 0,018$ $p_3 = 0,045$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	412 (408;418) $p_2 = 0,013$ $p_3 = 0,056$	864 (840;910) $p_1 = 0,036$ $p_3 = 0,046$	396 (394;398)
первые сутки после операции first day after surgery			
TIMP-1	680 (657;684) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,045$	436,4 (426,1;442,1) $p_1 = 0,032$ $p_3 = 0,026$	789 (771;793)
MMPs-2	315 (312;317) $p_2 = 0,032$ $p_3 = 0,045$	741 (738;743) $p_1 = 0,012$ $p_3 = 0,045$	254 (252;257)
MMPs-7	4,3 (4,1;4,5) $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,045$	12,3 (11,9;12,5) $p_1 = 0,018$ $p_3 = 0,045$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	414 (412;416) $p_2 = 0,013$ $p_3 = 0,056$	952 (950;952) $p_1 = 0,036$ $p_3 = 0,046$	396 (394;398)
третьи сутки после операции third day after surgery			
TIMP-1	787 (776;789) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,655$	442,4 (440,1;443,6) $p_1 = 0,017$ $p_3 = 0,021$	789 (771;793)
MMPs-2	299 (296;301) $p_2 = 0,023$ $p_3 = 0,021$	741 (738;742) $p_1 = 0,041$ $p_3 = 0,012$	254 (252;257)
MMPs-7	4,2 (3,9;4,5) $p_2 = 0,015$ $p_3 = 0,022$	12,3 (11,2;13,4) $p_1 = 0,038$ $p_3 = 0,026$	3,8 (3,6;4,0)

Исследуемые показатели Researched indicators	Уровень TIMP-1 и MMPs, нг/мл Level of TIMP-1 and MMPs, ng/ml		
	группа 1 ФДТ + операция group 1 PDT + surgery (n=74)	группа 2 операция group 2 surgery (n=111)	группа 3 доноры group 3 donors (n=17)
MMPs-9	401 (398;403) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,038$	952 (950;953) $p_1 = 0,013$ $p_3 = 0,057$	396 (394;398)

пятые сутки после операции
fifth day after surgery

TIMP-1	783 (782;7840) $p_2 = 0,023$ $p_3 = 0,017$	441,3 (440,2;442,3) $p_1 = 0,022$ $p_3 = 0,017$	789 (771;793)
MMPs-2	249 (247;251) $p_2 = 0,041$ $p_3 = 0,634$	741 (739;742) $p_1 = 0,042$ $p_3 = 0,023$	254 (252;257)
MMPs-7	3,6 (3,4;3,8) $p_2 = 0,021$ $p_3 = 0,634$	12,3 (11,2;13,5) $p_1 = 0,022$ $p_3 = 0,011$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	391 (389;393) $p_2 = 0,023$ $p_3 = 0,765$	952 (950;954) $p_1 = 0,017$ $p_3 = 0,028$	396 (394;398)

десятые сутки после операции
tenth day after surgery

TIMP-1	785 (784;787) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,634$	345,1 (344,7;446,3) $p_1 = 0,048$ $p_3 = 0,012$	789 (771;793)
MMPs-2	248 (247;250) $p_2 = 0,041$ $p_3 = 0,715$	612 (610;614) $p_1 = 0,034$ $p_3 = 0,033$	254 (252;257)
MMPs-7	3,4 (3,1;3,6) $p_2 = 0,021$ $p_3 = 0,715$	10,2 (9,7;11,1) $p_1 = 0,021$ $p_3 = 0,022$	3,8(3,6;4,0)
MMPs-9	395 (393;397) $p_2 = 0,031$ $p_3 = 0,755$	862 (860;864) $p_1 = 0,043$ $p_3 = 0,022$	396 (394;398)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Достоверности p_1 , p_2 , p_3 приведены в соответствии с межгрупповыми сравнениями.

Note: Here and below: data are presented as median and interquartile range. Significances p_1 , p_2 , p_3 are given in accordance with intergroup comparisons.

Перед началом лечения в обеих группах отмечалось статистически достоверное снижение количества TIMP-1 и увеличение уровня MMPs в сыворотке крови.

Применение ФДТ перед выполнением хирургического лечения по поводу ПКРК (группа 1) приводит к статистически достоверному увеличению количества TIMP-1 и закономерному снижению концентрации MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Это подтверждается тем, что в группе пациентов, подвергнутым только хирургическому лечению, было выявлено статистически достоверное снижение показателя TIMP-1, и,

как следствие, увеличение всех показателей MMPs в сравнении с результатами, полученными у доноров и пациентов, получивших комбинированное лечение. Очевидно, что ПКРК приводит к изменениям в уровнях TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Существенных статистически значимых различий в исследуемых показателях у пациентов с ПКРК T1-2N0M0 стадии выявлено не было.

В первые послеоперационные сутки у пациентов группы II было зарегистрировано статистически достоверное снижение TIMP-1 до 436,4 нг/мл и увеличение всех исследуемых показателей MMPs по сравнению

с данными, полученными у доноров. У больных, включенных в группу 1, уровни TIMP-1, MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 не изменились по сравнению с показателями, полученными после проведения ФДТ.

К третьим суткам после операции у пациентов, леченных только хирургическим методом, статистически достоверных изменений в уровне TIMP-1 и MMPs не отмечалось. У пациентов, получивших комбинированное лечение, выявлено статистически достоверное повышение количества TIMP-1 до уровня, наблюдаемого у доноров. У этих больных отмечено снижение концентрации всех исследуемых MMPs, вместе с тем, по сравнению с данными доноров, их значения были статистически достоверно выше.

К пятым суткам после хирургического лечения у пациентов группы 2 статистически достоверных изменений в лабораторных показателях отмечено не было. У пациентов группы 1, леченных комбинированным методом, было отмечено, что показатели MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 статистически достоверно снижались и не отличались от значений, регистрируемых в группе здоровых доноров.

Существенных изменений в исследуемых показателях у пациентов с ПКРК в обеих группах наблюдения на седьмые послеоперационные сутки отмечено не было, статистически достоверно они не отличались от данных, наблюдаемых на пятые сутки после хирургического лечения.

К десятым суткам после операции у пациентов, которым проводилась неоадьювантная ФДТ, статистически достоверных изменений не получено. В группе 2 отмечалось увеличение показателя TIMP-1 и, как следствие, снижение уровней исследуемых MMPs. Однако концентрации MMPs оставались статистически достоверно выше, чем у доноров, их значения стали соответствовать результатам, установленным до начала хирургического лечения.

В отдаленном послеоперационном периоде изменений в анализируемых показателях у пациентов обеих групп отмечено не было, все исследуемые показатели соответствовали данным, полученным на десятые сутки после операции.

Таким образом, в результате исследования установлено, что хирургическое удаление опухоли без проведения неоадьювантной ФДТ не восстанавливает исследуемые показатели. Они оставались статистически достоверно повышенными как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Однако выполнение комбинированного лечения позволило уже до начала хирургического этапа статистически достоверно повысить уровень TIMP-1, что закономерно приводило к снижению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. При динамическом наблюдении определено полное восстановление уровня TIMP-1, что, в свою очередь, способствовало увеличению количества всех MMPs.

В ходе исследования было установлено, что показатель TIMP-1 в группе 1 до начала хирургического этапа лечения составлял 679 нг/мл, к 10-м суткам послеоперационного периода – 785 нг/мл, в группе 2 – 567,3 нг/мл и 345,1 нг/мл, соответственно. Была выполнена оценка результатов исследования методом непараметрического статистического анализа с целью установления достоверности различий в изучаемых группах с использованием критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Критерии Манна-Уитни: $U = 251,500$; $Z = 2,927316$ ($p = 0,003419$); критерий Колмогорова-Смирнова: Max Neg Difference = 0,00; Max Pos Difference = 0,433333 ($p < 0,01$).

Исходный уровень MMPs-2 в группе 1 составлял 312 нг/мл, к 10-м суткам послеоперационного периода – 248 нг/мл; в группе 2 – 616 нг/мл и 612 нг/мл, соответственно. Критерий Манна-Уитни: $U = 117,0000$; $Z = 4,915821$ ($p = 0,000001$); критерий Колмогорова-Смирнова: Max Neg Difference = 0,00; Max Pos Difference = 0,60000 ($p < 0,001$). Уровень MMPs-7 в группе 1 составлял 4,1 нг/мл и 3,4 нг/мл; в группе 2 – 10,4 нг/мл и 10,2 нг/мл, соответственно. Критерий Манна-Уитни: $U = 125,0000$; $Z = 4,797546$ ($p = 0,000002$); критерий Колмогорова-Смирнова: Max Neg Difference = 0,00; Max Pos Difference = 0,60000 ($p < 0,001$). Уровень MMPs-9 в группе 1 был равен 412 нг/мл и 395 нг/мл; в группе 2 – 864 нг/мл и 862 нг/мл, соответственно. Критерий Манна-Уитни: $U = 251,5000$; $Z = 2,927316$ ($p = 0,000001$); критерий Колмогорова-Смирнова: Max Neg Difference = 0,00; Max Pos Difference = 0,60000 ($p < 0,001$). Определяется сильная обратная связь ($r = -0,87$) между показателем TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови.

Одними из важнейших критериев оценки эффективности лечения онкологического больного являются выживаемость, отсутствие рецидива и прогрессирования заболевания. Проведено изучение этих показателей у пациентов, включенных в 1 и 2 группы наблюдения. Учитывая тот факт, что у пациентов, включенных в наше исследование, ПКРК диагностирован на стадии T1-2N0M0, то за период динамического наблюдения летальных случаев от основного заболевания не было зарегистрировано. Были отмечены летальные исходы у 12 (6,5%) пациентов от сопутствующей патологии, в основном от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Считаем необходимым отметить, что все умершие пациенты были из группы 2, в которой выполнялось только хирургическое лечение без применения ФДТ.

При анализе других показателей было установлено, что метастазирование было выявлено у 19 (10,3%) пациентов с ПКРК в сроки от 3 до 7 лет. Во всех наблюдениях диагностированы метастазы в региональных лимфатических узлах, что потребовало проведения химиотерапии. Лимфогенные метастазы преимущественно были выявлены у 16 (8,6%) пациентов группы 2. В группе комплексного лечения метастазы были

установлены только у 3 (1,6%) пациентов ($p < 0,05$). Очевидно, что применение метода ФДТ, а затем выполнение оперативного пособия при лечении больных ранней стадией ПКРК позволяет снизить риск лимфогенного метастазирования в отдаленном периоде. Рецидив заболевания был отмечен у 15 (8,1%) пациентов: из них в группе 1 – у 4 (2,2%), в группе 2 – у 11 (9,5%) ($p < 0,05$). Таким образом, комбинированное лечение, включающее проведение ФДТ перед хирургическим этапом, является эффективным методом терапии больных локализованным ПКРК и может быть рекомендован для широкого применения.

Обсуждение

Установлено, что уже на ранних стадиях ПКРК регистрируются изменения в показателях TIMP-1, MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Хирургическое лечение не приводило к восстановлению исходного уровня показателей, они оставались статистически достоверно повышенными как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Возможно, ПКРК вырабатывает вещества, способствующие снижению количества TIMP-1, что, в свою очередь, ведет к росту количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови. Известно, что тканевые коллагеназы MMPs-2 и MMPs-9 гидролизуют коллаген IV типа – основу базальной пластинки в дермоэпидермальном соединении, способствуя опухолевой инвазии. Кроме этого, разрушение коллагена IV типа способствует глубокому поражению эпителиальных клеток от разрушения мембран до сосудистой инвазии. MMPs-2 и MMPs-9 высвобождают также ряд ангиогенных факторов, в том числе VEGF, который считается основным поликлональным индуктором ангиогенеза. Разрушение коллагена сосудов способствует нарушению сосудистой стенки, что приводит к эндотелиальной дисфункции [14]. Исследования зарубежных ученых [15] убедительно показали, что канцерогенез сопровождается нарушением равновесия

онкогенов и проонкогенов. Эти процессы приводят к гипоксии, индукции ангиогенеза (созданию опухолевого сосудистого русла), гидролизу базальной мембраны и экстраклеточного матрикса благодаря способности металлопротеиназ разлагать практически все их компоненты (коллагены всех типов, эластин, протеогликаны, ламинин и другие); опухолевой прогрессии и метастазированию.

Результаты нашего исследования показывают, что применение ФДТ перед хирургическим лечением у пациентов с ранней стадией ПКРК способствует нормализации уровня TIMP-1, что ведет к нормализации уровня MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови. При этом предотвращается повреждение эндотелия сосудистой стенки как в ближайшем, так и в отдаленном периоде после лечения [16]. Необходимо отметить, что удаление опухоли без применения ФДТ не приводило к коррекции уровня металлопротеиназ: как до хирургического лечения, так и после него отмечалось увеличение этих показателей. Возможно, что хирургическое лечение без применения ФДТ не приводит к устранению причин, индуцирующих развитие ПКРК. Однако данный вопрос требует дальнейшего исследования.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что у пациентов с начальной стадией ПКРК регистрируются изменения показателей металлопротеиназ в сыворотке крови, что проявляется снижением уровня TIMP-1 и увеличением MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Эти изменения являются триггером разрушения коллагена сосудов и нарушения целостности сосудистой стенки. ФДТ способствует нормализации уровня TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови, опосредованно предотвращает повреждение эндотелия сосудистой стенки и предупреждает изменения в показателях гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Струнkin Д.Н., Жарикова И.П., Кожевников Ю.А., Задонцева Н.С. Фотодинамическая терапия плоскоклеточного рака кожи щеки (клиническое наблюдение) // *Biomedical Photonics*. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 38-40.
2. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А., Байкалова О.И., Воробьев А.А. Криогенные технологии в паллиативном лечении больных распространенным плоскоклеточным раком кожи // *Паллиативная медицина и реабилитация*. – 2020. – № 3. – С. 19-23.
3. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи // *Практическая онкология*. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 80-91.
4. Байкалова О.И., Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А.Г. Лечение плоскоклеточного рака кожи с применением криогенных технологий // *Сибирский онкологический журнал*. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 99-105.
5. Дзыбова Э.М., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, методы лечения и профилактики // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2015. – Т. 4, № 14. – С. 4-14

REFERENCES

1. Strunkin D.N., Zharikova I.P., Kozhevnikov Yu.A., Zadontseva N.S. Photodynamic therapy for squamous cell skin cancer of the cheek (clinical observation). *Biomedical Photonics*, 2017, Vol. 6 (2), pp. 38-40. (in Russ.)
2. Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radzhabova Z.A., Baykalova O.I., Vorob'ev A.A. Cryogenic technologies in the palliative treatment of patients with advanced squamous cell skin cancer. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*, 2020, Vol. 3, pp. 19-23. (in Russ.)
3. Gantsev Sh.H., Yusupov A.S. Squamous cell skin cancer. *Prakticheskaya onkologiya*, 2012, Vol. 2 (13), pp. 80-91. (in Russ.)
4. Baykalova O.I., Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radzhabova Z.A.G. Treatment of squamous cell skin cancer using cryogenic technology. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2020, Vol. 19 (6), pp. 99-105. (in Russ.)
5. Dzybova Je.M., Vardanyan K.L., Vasilevskaya E.A. Squamous cell skin cancer: clinic, diagnosis, treatment and prevention methods. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2015, Vol. 14 (4), pp. 4-14. (in Russ.)

6. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 3. – С. 9-14.
7. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия, обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия фотодиагностика. – 2014. – №1. – С. 3-7.
8. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практическая онкология. – 2007. – № 4. – С. 204-210.
9. Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 69-79.
10. Гамаюнов С.В., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. Фотодинамическая терапия – преимущества новой методики и особенности организации службы // Тихоокеанский медицинский журнал – 2014. – № 2. – С. 101-104.
11. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Васильева О.С. Прогностическая значимость протеаз у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – №2 (116). – С. 82-91.
12. Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Ким Л.М. Патофизиологическое обоснование применения фотодинамической терапии в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, №1. – С. 77-84.
13. Leiter U., Keim U., Eigentler T., Katalinic A., Holleczek B., Martus P., Garbe C. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany // J. Invest. Dermatol. – 2017 – Vol. 137 (9). – P. 1860-1867.
14. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матричные металлопротеиназы в онкогенезе // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 62-70.
15. Murchison A.P. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review // Clin Experiment Ophthalmol. – 2015. – Vol. 39. – № 1. – P. 65-83.
16. Масляков В.В., Дралина О.И., Поляков А.В., Ким Л.М. Состояние коагуляционных свойств крови у больных с базальноклеточным раком кожи в послеоперационном периоде // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – №6. – С. 794-799.
6. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S. Photodynamic therapy of epithelial malignant skin neoplasms. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, Vol. 3, pp. 9-14. (in Russ.)
7. Filonenko E.V. Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy, rationale for application and possibilities in oncology. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014; Vol. 1, pp. 3-7. (in Russ.)
8. Gel'fond M.L. Photodynamic therapy in oncology. *Prakticheskaya onkologiya*, 2007, Vol. 4, pp. 204-210. (in Russ.)
9. Gel'fond M.L. Differential diagnostics of skin tumors in the practice of dermatologists and cosmetologists. *Prakticheskaya onkologiya*, 2012; Vol. 2 (13), pp. 69-79. (in Russ.)
10. Gamayunov S.V., Shakhova N.M., Denisenko A.N. Photodynamic therapy - advantages of the new methodology and organization of the service. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 2014, Vol. 2, pp. 101-104. (in Russ.)
11. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Vasil'eva O.S. Prognostic significance of proteases in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*, 2005, Vol. 2 (116), pp. 82-91. (in Russ.)
12. Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Kim L.M. Pathophysiological justification of photodynamic therapy in the initial stage of squamous cell skin cancer. *Voprosy onkologii*, 2021, Vol. 1 (67), pp. 77-84. (in Russ.)
13. Leiter U., Keim U., Eigentler T., Katalinic A., Holleczek B., Martus P., Garbe C. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. *J. Invest. Dermatol*, 2017, Vol. 137 (9), pp. 1860-1867.
14. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2003, Vol. 2, p. 62-70. (in Russ.)
15. Murchison A.P. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2015, Vol. 39 (1), pp. 65-83.
16. Masljakov V.V., Dralina O.I., Poljakov A.V., Kim L.M. Condition of blood coagulation properties in patients with basal cell skin cancer in the postoperative period. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*, 2018, Vol. 6, pp. 794-799. (in Russ.)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНДЕКСНОЙ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИНГИВИТА

К.В. Лосев, Т.В. Костякова, Н.В. Бацула, М.А. Верендеева, О.В. Кузина, А.В. Лосев
Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Резюме

В клиническом исследовании рассмотрено влияние фотодинамической терапии и ультрафиолетового облучения на эффективность лечения заболеваний пародонта по результатам индексной оценки. В результате клинического осмотра у 95 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 32 лет был выявлен хронический генерализованный катаральный гингивит (K05.1). Основными индексными критериями сравнительных параметров во всех группах исследования являлись: упрощенный индекс гигиены по ОНI-S, индекс кровоточивости по Мюллеману-Коуэллу, индекс РМА. Показатели измерялись до и после лечения с последующими контрольными осмотрами через 1 мес, 3 мес, 6 мес. Пациенты были разделены на три группы, в каждой группе проводилось стандартное пародонтологическое лечение, направленное на купирование воспалительного процесса и предупреждение дальнейшего его развития. В первой группе лечение дополнялось использованием светодиодной лампы FotoSan с длиной волны 630 нм, во второй группе применялся ультрафиолетовый облучатель «Кварс», в третьей (контрольной) группе комплекс лечебных мероприятий проводился без физиотерапевтических процедур. По результатам исследования применение фотодинамической терапии значительно ускоряет регенераторные процессы эпителиальной ткани пародонта и сокращает количество сеансов лечения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, ультрафиолетовое облучение, кровоточивость, гингивит, индекс гигиены.

Для цитирования: Лосев К.В., Костякова Т.В., Бацула Н.В., Верендеева М.А., Кузина О.В., Лосев А.В. Результаты индексной сравнительной оценки применения фотодинамической терапии и ультрафиолетового облучения при лечении хронического гингивита // *Biomedical Photonics*. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 13–19. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-13-19.

Контакты: Костякова Т.В., e-mail: kostyakova-tatyana@list.ru

THE RESULTS OF THE INDEX COMPARATIVE EVALUATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY AND ULTRAVIOLET IRRADIATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC GINGIVITIS

Losev K.V., Kostyakova T.V., Batsula N.V., Verendeeva M.A., Kuzina O.V., Losev A.V.
Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, Russia

Abstract

In this clinical study, the effect of photodynamic therapy and ultraviolet radiation on the effectiveness of the treatment of periodontal diseases was examined according to the results of an index assessment. Clinical examination of 95 patients of both sexes aged from 18 to 32 years revealed chronic generalized catarrhal gingivitis (K05.1). The main index criteria for comparative parameters in all study groups were: simplified OHI-S hygiene index, Mullemann-Cowell bleeding index, PMA index. The indices were measured before and after treatment with subsequent control examinations in 1 month, 3 months, 6 months. The patients were divided into three groups and each group underwent standard periodontal treatment aimed at stopping the inflammatory process and preventing its further development. In the first group, the treatment was supplemented with the use of the FotoSan LED lamp with a wavelength of 630 nm, in the second the "Quasar" ultraviolet irradiator was used, in the third (control) group, the complex of therapeutic measures was carried out without physiotherapeutic procedures. According to the results of the study, the use of photodynamic therapy significantly accelerates the regenerative processes of periodontal epithelial tissue and reduces the number of treatment sessions.

Keywords: photodynamic therapy, ultraviolet irradiation, bleeding, gingivitis, hygiene index.

For citations: Losev K.V., Kostyakova T.V., Batsula N.V., Verendeeva M.A., Kuzina O.V., Losev A.V. The results of the index comparative evaluation of photodynamic therapy and ultraviolet irradiation in the treatment of chronic gingivitis, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 13–19 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-13-19.

Contacts: Kostyakova T.V., e-mail: kostyakova-tatyana@list.ru

Введение

Состояние здоровья органов и тканей полости рта оказывает большое влияние на качество жизни и благополучие человека [1].

Заболевания пародонта являются серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей более половины взрослого населения во всем мире [2], и имеют не только медицинскую, но и социальную значимость в связи с высоким уровнем заболеваемости, большим разнообразием и тяжестью течения [3]. Наличие в организме человека хронических очагов инфекции может обусловить развитие большого количества заболеваний и негативно влиять на состояние зубочелюстной системы [4].

Гингивит – это воспалительный процесс слизистой оболочки десен, вызванный присутствием бактериальной биопленки. Основными клиническими проявлениями гингивита являются покраснение десен, кровоточивость [5] и отек [6].

В лечении заболеваний пародонта широкое применение нашли физиотерапевтические методы [7].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) основана на применении фотосенсибилизаторов и света определенной длины волны [8]. Фотосенсибилизаторы активируются излучением низкоинтенсивного лазера с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора [9]. Фотосенсибилизатор толуидиновый синий может избирательно накапливаться внутри митохондрий бактериальных клеток и вызывает существенное сокращение численности карисогенных видов. Толуидиновый синий может легко проникать через бактериальную мембрану, имеет коэффициент трансмембранной проницаемости выше, чем другие фотосенсибилизаторы, обладает низкой токсичностью для клеток человека, высокой скоростью генерации активных форм кислорода и универсальностью за счет широкой полосы поглощения, что позволяет активировать его с использованием многих источников света [10]. В результате фотохимической реакции высвобождаются отрицательно заряженные радикалы, обладающие выраженной бактерицидностью, стимулирующие пролиферацию и регенерацию тканей [11].

Ультрафиолетовое излучение (УФО) – это спектр электромагнитных колебаний в диапазоне от 180 до 400 нм. По своей активности оно значительно превосходит все остальные участки светового спектра, но, учитывая наименьшую глубину проникновения в ткани – всего до 1 мм, их прямое влияние ограничено поверхностными слоями облучаемых участков кожи и слизистых оболочек. УФО повышает активность защитных механизмов, оказывает десенсибилизирующее действие, нормализует процессы свертывания крови, улучшает показатели липидного обмена [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинированного лечения за-

болеваний пародонта, включающего стандартную терапию с дополнительным применением фотодинамической терапии или ультрафиолетового облучения.

Материалы и методы

В исследовании приняла участие 95 пациентов обоих полов с диагнозом хронический генерализованный катаральный гингивит (K05.1). Диагноз поставлен на основании клинической картины и данных панорамного рентгеновского снимка и уточнен в соответствии с классификацией заболеваний пародонта, принятой на заседании президиума секции пародонтологии Российской Академии стоматологии в 2001 г.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» и проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с изменениями, одобренными 64-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.).

Критериями включения в исследовательскую работу являлись: наличие информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании; возраст пациентов от 18 до 32 лет; отсутствие хронических соматических заболеваний и отягощенного аллергологического анамнеза; наличие гиперемии и кровоточивости десен.

Критерии невключения: доброкачественные и злокачественные новообразования; острые и хронические инфекционные и вирусные заболевания; гипертоническая болезнь 2 и 3 степени; беременность и период лактации; соматические заболевания в стадии обострения; системные заболевания крови; повышенная чувствительность к ультрафиолету и непереносимость компонентов фотосенсибилизатора.

В группах исследования при объективном осмотре было выявлено наличие отягощенного местного стоматологического статуса: зубного налета (биопленки) и минерализованных зубных отложений.

Комплекс пародонтологического лечения во всех группах состоял из следующих этапов: проведение профессиональной гигиены с последующим покрытием зубов фторсодержащим средством, назначение местной противовоспалительной и антисептической терапии.

Все пациенты были проинформированы о необходимости соблюдения сроков явки на все этапы лечения. При общеклиническом обследовании учитывали анамнез, жалобы (кровоточивость, боль в воспаленных деснах, гиперемия десневого края) и объективные данные. При проведении исследования основными критериями сравнительных параметров во всех группах исследования до и после начала лечения являлись: индекс гигиены (ИГ) по OHI-S (Green,

Vermillion, 1964), индекс кровоточивости по Мюлле-ману-Коуэллу (Muhlemann-Cowell; 1975), индекс РМА (С. Parma, 1960). Сроки контрольных визитов с изменением показателей составили 1 мес, 3 мес, 6 мес.

Пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 32 (33,7%), вторую – 31 (32,6%), третью (контрольная группа) – 32 (33,7%) пациента. Участникам всех групп была проведена профессиональная гигиена рта с контролируемой чисткой зубов. Пациенты были обучены основным правилам ухода за полостью рта, также им был проведен подбор предметов и средств гигиены. В домашних условиях участники исследования пользовались зубной пастой на основе экстрактов трав (шалфей, эхинацея, мирра, ромашка, ратания и мята) (АО «ГласкоСмит-Кляйн Хелскер», Россия), бикарбоната натрия и фторида натрия (1400 ppm), ополаскивателем без спирта на основе водного раствора хлоргексидина диглюконата (0,2%) и натрия фторид (250 ppm).

Для проведения ФДТ в первой группе применяли фотосенсибилизатор толуидиновый синий в концентрации 1 мг/мл. Облучение проводили с использованием светодиодной лампы FotoSan 630 с длиной волны 620-640 нм по 10 сек на область каждого зуба с воспаленным участком десны. Лечение включало 3 курса ФДТ, интервал между курсами составлял 4 дня.

Во второй группе применяли УФО прибором «Квазар» через тубус в спектральном диапазоне от 205 до 315 нм, поочередно облучали каждый квадрант верхней и нижней челюстей. Продолжительность воздействия: 1/2 биодозы на каждую зону с постепенным увеличением до 2 биодоз. Курс лечения включал 10 процедур.

Тактика лечения участников третьей контрольной группы физиотерапевтические методы воздействия не включала.

Все исследуемые были взяты на диспансерный учет с регистрацией пародонтологических показателей.

При анализе статистических показателей была применена программа «Statistica 6.0». В оценке результатов учитывались данные средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Оценку сравниваемых параметров в группах проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. При $p < 0,05$ отличия считались статистически значимыми.

Результаты

В ходе клинического исследования при первичном осмотре определено наличие мягких и твердых зубных отложений у всех 95 пациентов, гиперемия и отечность в области десневых сосочков и маргинальной десны установлены у 78 (82,1%), признаки застойной гиперемии (цианотическая окраска) – у 17 (26,15%), кровоточивость десны – у 82 (86,31%) больных.

Признаки деструкции межальвеолярных перегородок на ортопантомограммах у пациентов всех групп наблюдения не выявлены.

До начала лечения во всех группах показатели ИГ находились на одном уровне и соответствовали показателям плохой гигиены (см. табл. 1). После проведения профессиональной гигиены, обучения правилам чистки зубов и индивидуальному подбору предметов и средств гигиены индексная оценка улучшилась у большинства исследуемых на протяжении всего курса лечения.

Таблица 1

Динамика показателя индекса гигиены

Table 1

Dynamics of the hygiene index

Обследуемые группы Study groups	Индекс гигиены ($M \pm m$) Hygiene index ($M \pm SE$)			
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		
		1 мес 1 month	3 мес 3 months	6 мес 6 months
1 группа – ФДТ Group I – PDT	2,69±0,08	0,42±0,02*	1,04±0,09**	1,36±0,06**
2 группа – УФО Group II – UVI	2,71±0,08	0,49±0,02*	1,28±0,06**	1,52±0,07
Контрольная группа Control group	2,64±0,07	0,55±0,03	1,42±0,07	1,59±0,08

Примечание: * – статистически значимая достоверная разница по сравнению со значениями до лечения ($p < 0,05$); ** – статистически значимая достоверная разница показателей по сравнению с контрольной группой в этот же период наблюдения ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant difference compared to the values before treatment ($p < 0.05$); ** – statistically significant difference compared to the control group during the same observation period ($p < 0.05$).

При первичном осмотре (см. табл. 2) данные пародонтологического индекса РМА во всех группах соответствовали средней степени воспаления. Показатели через 1 и 3 мес во всех группах сравнения были минимальными, а отличия между ними статистически не значимыми. Через 6 мес во второй и контрольной группах отмечен прирост индекса по сравнению с первой группой, то есть у пациентов, в лечении которых была применена ФДТ, получена более устойчивая ремиссия.

Индекс кровоточивости (см. табл. 3) при первичном визуальном осмотре во всех сравниваемых группах указывал на среднюю степень воспаления, что свидетельствует о кровоточивости десневой борозды и гиперемии десны. Оценка индекса кровоточивости через 1 мес показала снижение его значения во всех группах исследования. Через 3 мес значения индекса кровоточивости были выше по сравнению с предыдущими показателями во всех трех группах наблюдения. Однако по сравнению

Таблица 2

Динамика показателя пародонтологического индекса

Table 2

Dynamics of periodontal index

Обследуемые группы Study groups	Индекс РМА ($M \pm m$) PMA index ($M \pm SE$)			
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		
		1 мес 1 month	3 мес 3 months	6 мес 6 months
1 группа – ФДТ Group I – PDT	51,27±2,12	10,69±0,51*	14,54±0,7**	18,54±0,89**
2 группа – УФО Group II – UVI	55,04±2,25	13,12±0,61*	15,97±0,71**	27,73±1,29
Контрольная группа Control group	53,69±2,21	13,81±0,65	17,5±0,81	28,42±1,33

Примечание: * – статистически значимая достоверная разница по сравнению со значениями до лечения ($p < 0,05$); ** – статистически значимая достоверная разница показателей по сравнению с контрольной группой в этот же период наблюдения ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant difference compared to the values before treatment ($p < 0,05$); ** – statistically significant difference compared to the control group during the same observation period ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика показателя индекса кровоточивости

Table 3

Dynamics of the bleeding index

Обследуемые группы Study groups	Индекс кровоточивости ($M \pm m$) Bleeding index ($M \pm SE$)			
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		
		1 мес 1 month	3 мес 3 months	6 мес 6 months
1 группа – ФДТ Group I – PDT	1,82±0,03	0,16±0,075*	0,30±0,013**	0,37±0,05**
2 группа – УФО Group II – UVI	1,86±0,03	0,25±0,01*	0,45±0,02**	0,60±0,06
Контрольная группа Control group	1,84±0,03	0,28±0,012	0,53±0,026	0,64±0,06

Примечание: * – статистически значимая достоверная разница по сравнению со значениями до лечения ($p < 0,05$); ** – статистически значимая достоверная разница показателей по сравнению с контрольной группой в этот же период наблюдения ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant difference compared to the values before treatment ($p < 0,05$); ** – statistically significant difference compared to the control group during the same observation period ($p < 0,05$).

с контролем регистрировалась статистически значимые более низкие показатели индекса в группах, в которых дополнительно применялось физиотерапевтическое лечение. Через 6 мес наблюдения достоверные различия сохранились только в группе с применением ФДТ.

Динамическая оценка эффективности пародонтологического лечения выявила, что в первой группе после ФДТ с использованием светодиодной лампы FotoSan у 2 (6,25%) пациентов сохранялись жалобы на кровоточивость после чистки зубов в течение всего курса лечения, ИГ оставался неудовлетворительным (1,7), индекс кровоточивости соответствовал 0,5, РМА – 27%.

Сохранялись жалобы на кровоточивость после чистки зубов в течение всего курса лечения у 6 (19,3%) пациентов, получавших сеансы УФО. ИГ оставался неудовлетворительным (1,8), индекс кровоточивости составил 0,8, РМА – 35%.

В контрольной группе сохранение жалоб на кровоточивость после чистки зубов в течение всего курса лечения отмечено у 9 (28,1%) пациентов. ИГ оставался неудовлетворительным (1,8), индекс кровоточивости составил 1,2, РМА – 40%.

Диспансерное наблюдение за участниками исследования в течение 12 мес выявило более стойкую ремиссию и улучшение диагностических критериев у пациентов, получавших дополнительное лечение методом ФДТ (см. рис.). Показатель ИГ в группе стал удовлетворительным, однако изменился незначительно.

Во второй и в контрольной группах наблюдался рост ИГ, что свидетельствовало о неудовлетворительном результате лечения. Индекс кровоточивости показал легкую степень воспаления во всех группах. Значения индекса РМА у пациентов второй и контрольной групп соответствовали средней степени воспаления, в группе с применением ФДТ отмечен незначительный рост показателя.

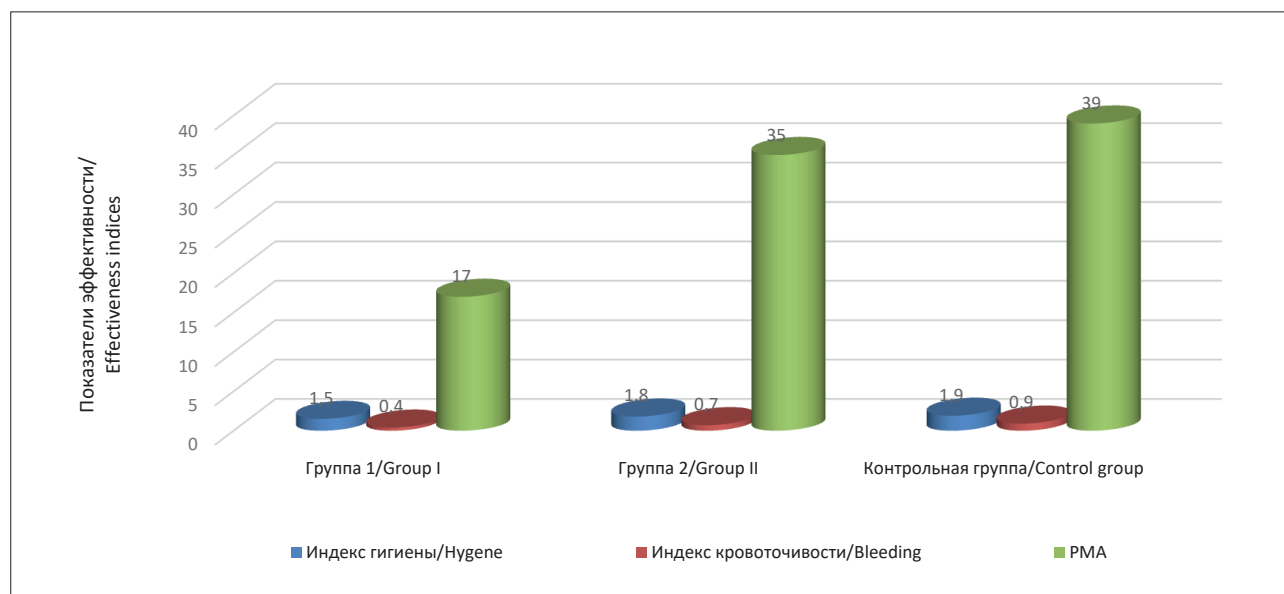


Рис. Показатели индексной сравнительной оценки эффективности лечения хронического гингивита через 12 мес.
Fig. Comparative assessment of the effectiveness indices of chronic gingivitis treatment after 12 months.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подчеркивают важность разработки профилактических и лечебных мер, направленных на предупреждение прогрессирования заболеваний пародонта.

В частности, хронический генерализованный катаральный гингивит может привести к пародонтиту, который вызывает резорбцию альвеолярной кости и последующую потерю зубов, может усугубить риск развития различных системных заболеваний, таких как диабет, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта [13].

Во время осмотра полости рта врач-стоматолог может получить информацию о тяжести заболевания, используя индексные показатели [14]. Клинические индексы, применяемые в исследовательской части работы, оценивают состояние пародонта, объективизируя информацию о клинической картине во рту и уровень гигиенического ухода.

По данным первичного осмотра у пациентов всех групп определяли наличие мягких и твердых зубных отложений. Для улучшения гигиенического состояния и снижения пародонтопатогенной микрофлоры была проведена профессиональная контролируемая

гигиена и подбор предметов и средств ухода за полостью рта, в результате чего улучшились клинические показатели пародонта.

В практике оказания стоматологической помощи существенно возросло значение восстановительных и реабилитационных технологий, ведущую роль среди которых играют физические методы. Физические факторы, обладая иммунокоррекционным и оздоровительным эффектом, воздействуют на организм в целом, на клеточном уровне изменяют физико-химические свойства клеток и протекающие в них обменные процессы [15].

Результаты исследования показали, что пациенты, получившие дополнительно к основному физиотерапевтическое лечение в виде ФДТ или УФО, показали лучшую динамику выздоровления по сравнению с контрольной группой. Сравнение двух физиотерапевтических методов продемонстрировало значительно лучшие индексные показатели при локаль-

ном воздействии на очаги воспаления ФДТ как после окончания лечебных мероприятий, так и при диспансерном наблюдении.

В настоящее время многие исследователи обращаются к изучению возможностей ФДТ, находящей широкое применение в различных областях медицины [16, 17].

Заключение

По результатам индексной оценки при лечении хронического генерализованного катарального гингивита лечебное воздействие ФДТ было более эффективно, чем УФО.

Применение ФДТ является эффективным неинвазивным дополнительным методом лечения пациентов с заболеваниями пародонта, способствует более быстрому уменьшению воспалительного процесса и удлиняет период ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лосев К.В., Лосев А.В., Костякова Т.В., Верендеева М.А., Кузина О.В., Бацула Н.В., Заика Е.Г., Калашникова Е.Н. Оценка влияния средств гигиены на ткани пародонта и выявление их очищающей способности при пигментированном налете: клиническое пилотное исследование // Клиническая стоматология. – 2021. – Т.24, №2. – С. 116-121. doi: 10.37988/1811-153X-2021-2-116
2. Hayata M., Watanabe N., Kamio N., Tamura M., Nodomi K., Tanaka K., Iddamalgoda A., Tsuda H., Ogata Y., Sato S., Ueda K., Imai K. Cynaropicrin from *Cynara scolymus* L. suppresses *Porphyromonas gingivalis* LPS-induced production of inflammatory cytokines in human gingival fibroblasts and RANKL-induced osteoclast differentiation in RAW264.7 cells // *J Nat Med.* – 2019. – Vol. 73(1). – P. 114-123. doi: 10.1007/s11418-018-1250-6
3. Грудянов А.И., Ткачева О.Н., Авраимова Т.В. Взаимосвязь пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы // Стоматология. – 2017. – Т.96, №1. – С. 4-7. doi: 10.17116/stomat20179614-7
4. Бацула Н.В., Костякова Т.В., Лосев А.В., Карпунина А.В. Лечение заболеваний пародонта с применением магнитолазеротерапии и дарсонвализации // Журнал современные проблемы науки и образования. – 2018. – №4. – С. 194.
5. Polizzi E., Tetè G., Targa C., Salviato B., Ferrini F., Gastaldi G. Evaluation of the Effectiveness of the Use of the Diode Laser in the Reduction of the Volume of the Edematous Gingival Tissue after Causal Therapy // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17(17). – P. 6192. doi: 10.3390/ijerph17176192
6. Feng Y., Yang D.S., Tang H.B., Ding Y.S., Li X.G. Effectiveness of vitamin D for adult patients with gingivitis // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol.99(2). – P. e18338. doi: 10.1097/MD.00000000000018338
7. Rosa E.P., Murakami-Malaquias-Silva F., Schalch T.O., Teixeira D.B., Horliana R.F., Tortamano A., Tortamano I.P., Buscariolo I.A., Longo P.L., Negreiros R. M., Bussadori S.K., Motta L.J., Horliana A.C.R.T. Efficacy of photodynamic therapy and periodontal treatment in patients with gingivitis and fixed orthodontic appliances: Protocol of randomized, controlled, double-blind study // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99(14). – P.e19429. doi: 10.1097/MD.00000000000019429
8. Hosseinpour S., Nanda A., Walsh L.J., Xu C. Microbial Decontamination and Antibacterial Activity of Nanostructured Titanium Dental Implants: A Narrative Review // *Nanomaterials.* – 2021. – Vol. 11(9). – P.2336. doi: 10.3390/nano11092336

REFERENCES

1. Losev K.V., Losev A.V., Kostyakova T.V., Verendeeva M.A., Kuzina O.V., Batsula N.V., Zaika E.G., Kalashnikova E.N. Evaluation of the effect of hygiene products on periodontal tissues and identification of their cleaning ability with pigmented plaque: a clinical pilot study. *Clinical Dentistry*, 2021, Vol. 24(2), pp. 116-121. doi: 10.37988/1811-153X_2021_2_116 (in Russ.)
2. Hayata M., Watanabe N., Kamio N., Tamura M., Nodomi K., Tanaka K., Iddamalgoda A., Tsuda H., Ogata Y., Sato S., Ueda K., Imai K. Cynaropicrin from *Cynara scolymus* L. suppresses *Porphyromonas gingivalis* LPS-induced production of inflammatory cytokines in human gingival fibroblasts and RANKL-induced osteoclast differentiation in RAW264.7 cells. *J Nat Med*, 2019, Vol. 73(1), pp. 114-123. doi: 10.1007/s11418-018-1250-6
3. Grudyanov A.I., Tkacheva O.N., Avraamova T.V. Interrelation of periodontitis and diseases of the cardiovascular system. *Dentistry*, 2017, Vol. 96(1), pp. 4-7. doi: 10.17116/stomat20179614-7 (in Russ.)
4. Batsula N.V., Kostyakova T.V., Losev A.V., Karpunina A.V. Treatment of periodontal diseases using magnetic laser therapy and darsonvalization. *Journal of Contemporary Problems of Science and Education*, 2018, Vol. 4, pp. 194. (in Russ.)
5. Polizzi E., Tetè G., Targa C., Salviato B., Ferrini F., Gastaldi G. Evaluation of the Effectiveness of the Use of the Diode Laser in the Reduction of the Volume of the Edematous Gingival Tissue after Causal Therapy. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, Vol. 17(17), pp. 6192. doi: 10.3390/ijerph17176192
6. Feng Y., Yang D.S., Tang H.B., Ding Y.S., Li X.G. Effectiveness of vitamin D for adult patients with gingivitis. *Medicine (Baltimore)*, 2020, Vol.99(2), pp. e18338. doi: 10.1097/MD.00000000000018338
7. Rosa E.P., Murakami-Malaquias-Silva F., Schalch T.O., Teixeira D.B., Horliana R.F., Tortamano A., Tortamano I.P., Buscariolo I.A., Longo P.L., Negreiros R. M., Bussadori S.K., Motta L.J., Horliana A.C.R.T. Efficacy of photodynamic therapy and periodontal treatment in patients with gingivitis and fixed orthodontic appliances: Protocol of randomized, controlled, double-blind study. *Medicine (Baltimore)*, 2020, Vol. 99(14), pp. e19429. doi: 10.1097/MD.00000000000019429
8. Hosseinpour S., Nanda A., Walsh L.J., Xu C. Microbial Decontamination and Antibacterial Activity of Nanostructured Titanium Dental Implants: A Narrative Review. *Nanomaterials*, 2021, Vol. 11(9), pp. 2336. doi: 10.3390/nano11092336

9. Атрушкевич В.Г., Орехова Л.Ю., Янушевич О.О., Соколова Е.Ю., Лобода Е.С. Оптимизация сроков поддерживающей пародон- тальной терапии при использовании фотоактивированной дезинфекции // Пародонтология. – 2019. – Т.24, №2. – С. 121-126.
10. Balhaddad A.A., AlQranei M.S., Ibrahim M.S., Weir M.D., Martinho F.C., Xu H.H. K., Melo M.A.S. Light Energy Dose and Photosensitizer Concentration Are Determinants of Effective Photo-Killing against Caries-Related Biofilms// *Int J Mol Sci.* –2020. – Vol.21(20). – P. 7612. doi: 10.3390/ijms21207612
11. Малазония Т.Т., Арутюнов С.Д., Ласточкин А.А., Трефилова Ю.А. Клинико-лабораторная и микробиологическая оценка эф- фективности комплексного лечения патологии пародонта с применением иммобилизации зубов фрезерованными шин- ами и фотодинамической терапии // Клиническая стоматоло- гия. –2019. – №4(92). – С. 36-40.
12. Феоктистова К.Е. Современные физиотерапевтические мето- ды лечения в стоматологии // Актуальные проблемы гумани- тарных и естественных наук. – 2016. – №8(2). – С. 182-186.
13. Wang W, Wang X, Lu S, Lv H., Zhao T., Xie G., Du Y., Fan, Y, Xu L. Metabolic Disturbance and Th17/Treg Imbalance are Associated with Progression of Gingivitis // *Front Immunol.* – 2021. – Vol.12. – P. 670178. doi: 10.3389/fimmu.2021.670178
14. Haukka A., Heikkinen A.M., Haukka J., Kaila M. Oral health indices predict individualised recall interval // *Clin Exp Dent Res.* – 2020. – Vol.6(6). – P. 585-595. doi: 10.1002/cre2.319
15. Любомирский Г. Б., Рединова Т. Л. Физиотерапевтическое ле- чение пациентов с заболеваниями пародонта и отношение к нему врачей и пациентов // Стоматология. – 2019. – Т.98, №3. – С. 15-20. doi: 10.17116/stomat20199803115
16. Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное раз- витие фотодинамической терапии в России в 2010-2020 гг. // *Biomedical Photonics.* – 2021. – Т.10, №4. – С. 4-22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
17. Вайц С.В., Даурова Ф.Ю., Вайц Т.В., Гальцова А.В. Фотодина- мическая терапия в эндодонтии // Институт стоматологии. – 2021. – №1(90). – С. 97-99.
9. Atrushkevich V.G., Orekhova L.Yu., Yanushevich O.O., Sokolova E.Yu., Loboda E.S. Optimization of the terms of maintenance peri- odontal therapy using photoactivated disinfection. *Periodontolo- gy*, 2019, Vol. 2(24), pp. 121-126. (in Russ.)
10. Balhaddad A.A., AlQranei M.S., Ibrahim M.S., Weir M.D., Martinho F.C., Xu H.H. K., Melo M.A.S. Light Energy Dose and Photosensi- tizer Concentration Are Determinants of Effective Photo-Killing against Caries-Related Biofilms. *Int J Mol Sci*, 2020, Vol.21(20), pp. 7612. doi: 10.3390/ijms21207612
11. Malazonia T.T., Arutyunov S.D., Lastochkin A.A., Trefilova Yu.A. Clinical, laboratory and microbiological evaluation of the effec- tiveness of complex treatment of periodontal pathology using dental immobilization with milled splints and photodynamic therapy. *Clinical Dentistry*, 2019, Vol. 4 (92), pp 36-40. (in Rus- sian)
12. Feoktistova K.E. Modern physiotherapeutic methods of treatment in dentistry. *Actual problems of the humanities and natural sciences*, 2016, Vol. 8(2), pp. 182-186. (in Russ.)
13. Wang W, Wang X, Lu S, Lv H., Zhao T., Xie G., Du Y., Fan, Y, Xu L. Met- abolic Disturbance and Th17/Treg Imbalance are Associated with Progression of Gingivitis. *Front Immunol*, 2021, Vol.12, pp. 670178. doi: 10.3389/fimmu.2021.670178
14. Haukka A., Heikkinen A.M., Haukka J., Kaila M. Oral health indi- ces predict individualised recall interval. *Clin Exp Dent Res*, 2020, Vol.6(6), pp. 585-595. doi: 10.1002/cre2.319
15. Lyubomirskiy G.B., Redinova T.L. Physiotherapy treatment of pa- tients with periodontal diseases and the attitude of doctors and patients towards it. *Stomatologiya*, 2019, Vol.98(3), pp. 15-20. doi: 10.17116/stomat20199803115 (in Russ.)
16. Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific develop- ment of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020. *Biomed- ical Photonics*, 2021, Vol. 10(4), pp. 4-22. doi: 10.24931/2413-9432- 2021-9-4-4-22 (in Russ.)
17. Vaits S.V., Daurova F.Yu., Vaits T.V., Galtsova A.V. Photodynamic therapy in endodontics. *Institute of Dentistry*, 2021, Vol. 1(90), pp. 97-99. (in Russ.)

ВЛИЯНИЕ БЕНГАЛЬСКОГО РОЗОВОГО НА АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

Н.Н. Петрищев, Т.Г. Гришачева, С.Г. Чефу

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Проведено сравнительное изучение влияния фотоактивированного бенгальского розового на агрегацию тромбоцитов *in vitro* и в циркулирующей крови крыс-самцов Wistar. Из венозной крови получали плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP). Агрегационную активность тромбоцитов определяли турбидиметрическим методом, индуктор агрегации – АДФ в конечной концентрации 1,25 μM . В качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовали бенгальский розовый (БР) (Acros Organics, США). Пробы PRP, содержащие ФС, облучали с помощью лазерного аппарата АЛОД-Изумруд (ООО «Алком медика», Россия), $\lambda=532$ нм, плотность мощности 0,05 Вт/см², плотность энергии 6, 12, 24 Дж/см². Влияние фотоактивированного БР на агрегацию циркулирующих тромбоцитов изучали после лазерного облучения бедренной артерии крыс. Параметры облучения: мощность 30 мВт; диаметр пятна 2 мм; экспозиция 30 мин. БР в концентрациях 0,5 и 1 мкг/мл стимулирует, а 5–10 мкг/мл – угнетает агрегацию тромбоцитов. Фотоактивация БР ослабляет стимулирующее действие лазерного облучения на агрегацию тромбоцитов. Фотодинамическая модификация крови приводила к увеличению интенсивности агрегации тромбоцитов на 24% по сравнению с контрольной группой, на 39,6% – по сравнению с группой без фотоактивации БР ($p<0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием фотоактивации БР изменяется агрегационная активность тромбоцитов, степень выраженности и направленность эффекта зависят от концентрации БР. Изменение функциональной активности тромбоцитов является одним из проявлений фотодинамической модификации крови.

Ключевые слова: бенгальский розовый, фотоактивация, фотодинамическая модификация крови, плазма богатая тромбоцитами, агрегация тромбоцитов.

Для цитирования: Петрищев Н.Н., Гришачева Т.Г., Чефу С.Г. Влияние бенгальского розового на агрегационную активность тромбоцитов // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 20–26. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-20-26.

Контакты: Гришачева Т.Г., e-mail: laser82@mail.ru

INFLUENCE OF ROSE BENGAL ON PLATELET AGGREGATION ACTIVITY

Petrishchev N.N., Grishacheva T.G., Chifu S.G.

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

The goal of the study is to comparatively examine the effect of photoactivated rose bengal on platelet aggregation *in vitro* and in circulating blood of male Wistar rats. Platelet-rich plasma (PRP) was obtained from venous blood. The aggregation activity of platelets was determined by the turbidimetric method, the aggregation inducer was ADP at a final concentration of 1.25 μM . Rose bengal (RB) (Acros Organics, USA) was used as a photosensitizer (PS). PRP samples containing the PS were irradiated using ALOD-Izumrud laser (ООО "Alcom Medica", Russia), $\lambda = 532$ nm, power density 0.05 W/cm², energy density of 6, 12 and 24 J/cm². The effect of photoactivated RB on the aggregation of circulating PLT was studied after laser irradiation of the femoral artery of the rats: 30 mW laser power, 2 mm spot diameter and 30 min exposure. RB at concentrations of 0.5 and 1 $\mu\text{g/ml}$ was found to stimulate, and 5–10 $\mu\text{g/ml}$ —to inhibit platelet aggregation. Photoactivation of RB weakens the stimulating effect of laser irradiation on the aggregation of platelets. Photodynamic modification of blood led to an increase in the intensity of platelet aggregation by 24% in comparison to the control group, and by 39.6% compared to the group without photoactivation of RB ($p<0.01$). The data obtained indicate that under the influence of RB photoactivation, the aggregation activity of platelets changes, the severity and direction of the effect depend on the RB concentration. Change in functional activity of platelets is one of the manifestations of photodynamic modification of blood.

Keywords: rose bengal, photoactivation, photodynamic blood modification, platelet rich plasma, platelet aggregation.

For citations: Petrishchev N.N., Grishacheva T.G., Chifu S.G. Influence of rose bengal on platelet aggregation activity, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 20–26 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-20-26.

Contacts: Grishacheva T.G., e-mail: laser82@mail.ru

Введение

Наличие в структуре бенгальского розового (БР) галогенизированного ксантенового кольца определяет его свойства как фотосенсибилизатора (ФС). При облучении зеленым светом (максимальное поглощение на длине волны 546 нм) БР переходит в возбужденное состояние и развиваются фотохимические реакции.

БР в качестве ФС применяется в онкологии, офтальмологии и некоторых других областях клинической медицины, а также в экспериментальных исследованиях [1, 2]. В 1985 г. B.D. Watson и соавт. впервые показали, что облучение сосудов зеленым светом на фоне предварительного введения БР закономерно ведет к образованию тромба [3]. В последующих исследованиях было установлено, что БР поглощается эндотелием и активируется при последующем облучении. При этом образуются активные формы кислорода, в том числе синглетный кислород, вызывающие фотодинамическое повреждение эндотелия, проявляющееся в том, что из него выделяются тромбогенные вещества, экспрессируются молекулы адгезии, что и инициирует образование тромба [4–6].

Циркулирующий в крови БР поглощается не только эндотелием, но и другими клетками, в том числе клетками крови. При ФДТ опухолей происходит фотоактивация БР, фиксированного в эндотелии, а также, возможно, и в клетках крови, циркулирующих в зоне облучения. Вопрос о роли тромбоцитов, испытывавших фотодинамическое воздействие в формировании тромба, остается открытым. По данным J. Inamoto и соавт. (1996) фотоактивированный БР оказывает слабое активирующее влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека (*in vitro*). На основании этих данных авторы пришли к выводу, что фотоактивация БР не имеет большого значения в развитии фотодинамически индуцированного тромбоза [7].

Целью нашего исследования было сравнительное изучение влияния фотоактивированного БР на агрегацию тромбоцитов *in vitro* и в циркулирующей крови.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на крысах-самцах Wistar (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»). Содержание животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Исследование одобрено комиссией по содержанию и использованию позвоночных лабораторных животных в СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в рамках проведения Государственного задания НИОКР № АААА-А18-118091790075-0 «Разработка принципов лазерной фотодинамической терапии» (2015–2020).

Агрегацию тромбоцитов исследовали турбодиметрическим методом с помощью агрегометра AT-02 (Россия).

Забор крови осуществляли из яремной вены у наркотизированных крыс (20% раствор уретана, 5 мл/кг массы тела, внутривенно). В качестве стабилизатора крови использовали 3,2% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Режим центрифугирования крови: для получения плазмы, богатой тромбоцитами (PRP) – 200 g, 10 мин; плазмы, бедной тромбоцитами (PPP) – 1700 g, 30 мин.

Индуктор агрегации тромбоцитов – АДФ (Chrono-log Co, США) в конечной концентрации 1,25 μM . Определяли следующие показатели агрегатограммы: интенсивность агрегации – увеличение светопропускания (МА) %; время достижения МА, (t_1) с; скорость агрегации – $V_{\text{арг}}$ (МА/ t_1); время уменьшения МА в 2 раза (t_2) с; скорость дезагрегации – $V_{\text{дезарг}}$ ($1/2$ МА/ t_2).

В опытах *in vitro* в плазму, содержащую стандартное число тромбоцитов ($270\text{--}350 \cdot 10^9/\text{л}$), добавляли БР (Acros organics, USA) в концентрациях от 0,5 до 10 мкг/мл в экспериментах с исследованием влияния БР на агрегационную активность тромбоцитов без фотоактивации.

В опытах по изучению влияния фотоактивированного БР на агрегацию тромбоцитов *in vitro* в плазму, содержащую стандартное число тромбоцитов добавляли БР в определенной концентрации – 5 мкг/мл. После 5-минутной инкубации в темноте пробу облучали и определяли агрегационную активность тромбоцитов. В группах сравнения исследовали влияние БР (без облучения) и лазерного воздействия (без БР) на агрегацию тромбоцитов.

Процедура облучения

Пробы PRP объемом 370 мкл разливали в ячейки 24-луночного планшета и облучали в темноте с помощью полупроводникового лазерного аппарата (АЛОД, Россия). Торцы световода закрепляли на штативе и располагали на расстоянии 10 мм от поверхности планшета (см. рис. 1). Параметры облучения: длина волны 532 нм, мощность лазера 0,5 Вт, плотность мощности 0,05 Вт/см², плотность энергии 6 Дж/см² (экспозиция 2 мин), плотность энергии 12 Дж/см² (экспозиция 4 мин), плотность энергии 24 Дж/см² (экспозиция 8 мин). Мощность лазерного излучения контролировали с помощью измерителя мощности (Advantest Q8230, США) перед каждым экспериментом.

Изучение влияния фотоактивированного БР на циркулирующие тромбоциты проводили следующим образом: через 1 ч после внутривенного введения БР в условиях наркоза у крыс выделяли из сосудисто-нервного пучка участок бедренной артерии (см. рис. 2) и производили надсосудистое лазерное облучение с помощью фокусатора (ООО «Алком

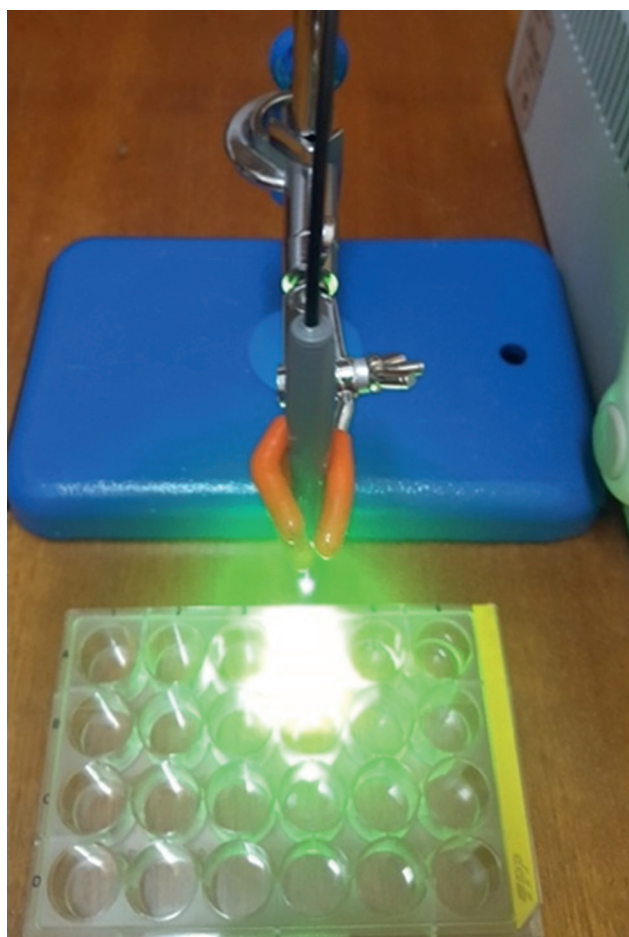


Рис. 1. Процедура облучения *in vitro* PRP в 24-луночном планшете.

Fig. 1. *In vitro* irradiation procedure of platelet-rich plasma in 24 well plate.

медика», Россия). Условия облучения: $\lambda = 532$ нм, мощность 30 мВт, диаметр пятна 2 мм, плотность мощности 0,9 Вт/см², экспозиция 30 мин, плотность энергии 1620 Дж/см². Параметры лазерного излучения были выбраны согласно данным, полученным в ранее проведенных исследованиях, в которых фотоактивация БР приводила к гарантированному снижению скорости кровотока в сосудах и образованию тромба [4]. Облучение в тех же режимах бедренной артерии у крыс без предварительного введения БР не приводило к образованию тромба.

После завершения облучения производили забор крови и исследовали агрегацию тромбоцитов. В группах сравнения оценивали влияние надсосудистого облучения бедренной артерии (без БР) и внутривенного введения БР (без облучения) на агрегацию тромбоцитов.

Статистическая обработка данных

Сбор данных осуществлялся с помощью табличного процессора Microsoft Excel 2007. Количественные

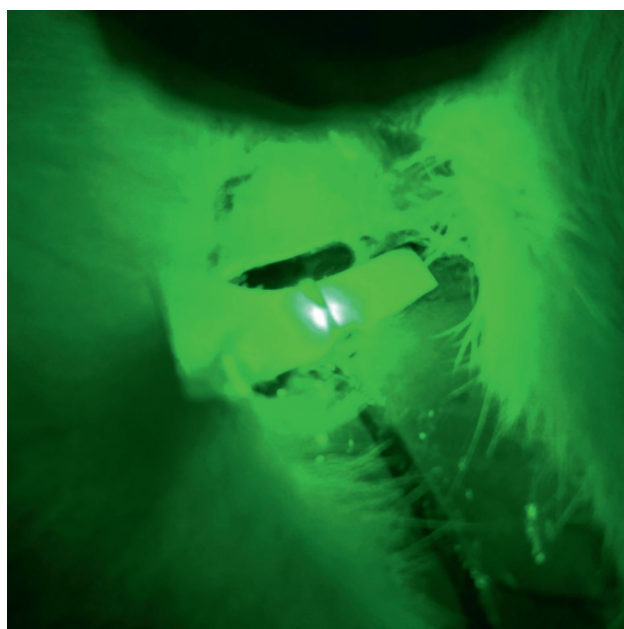


Рис. 2. Надсосудистое лазерное облучение бедренной артерии у крыс.

Fig. 2. Supravascular laser irradiation of the femoral artery in rats.

данные проверялись на соответствие нормальному распределению с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Использовались непараметрические методы статистического анализа с применением критерия Манна-Уитни. Числовые данные представлены как медиана (нижний квартиль/верхний квартиль). О значимости установленных различий судили по уровню значений $p < 0,05$.

Результаты

В опытах *in vitro* в PRP добавляли БР (конечная концентрация от 0,5 до 10 мкг/мл) и после 5-минутной инкубации в темноте исследовали агрегацию тромбоцитов. Как видно из данных на рис. 3, при концентрации 0,5 и 1 мкг/мл МА увеличивалась на 52,3 и 34,6%, соответственно, по сравнению с контролем ($p < 0,01$), при этом скорость агрегации и дезагрегации значительно не изменились. Интенсивность агрегации тромбоцитов при концентрации БР 2,5 мкг/мл не отличалась от контроля, однако скорость агрегации и дезагрегации значительно замедлились на 22,2 и 26% соответственно. Увеличение концентрации БР до 5 и 10 мкг/мл привело к снижению интенсивности агрегации тромбоцитов на 43,9 и 53,3%, соответственно. Скорости агрегации и дезагрегации значительно уменьшались ($p < 0,01$).

Таким образом, направленность и степень выраженности влияния БР на агрегацию тромбоцитов *in vitro* зависели от концентрации: при низких концентрациях (0,5 и 1 мкг/мл) наблюдалась стимуляция, а при более высоких — угнетение.

Облучение PRP (без БР) значительно увеличивало интенсивность агрегации тромбоцитов по сравнению

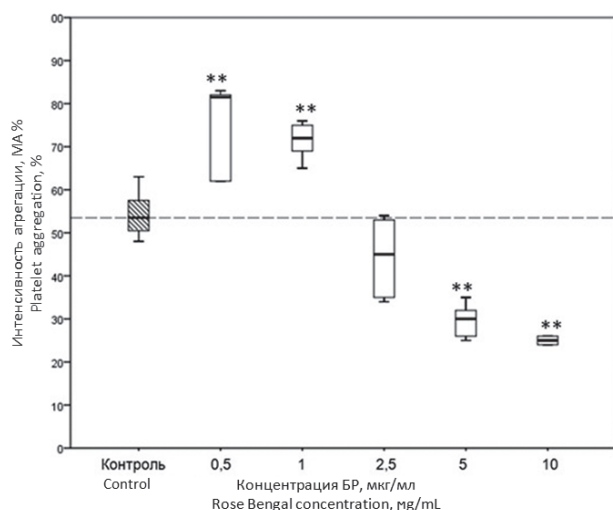


Рис. 3. Влияние бенгальского розового на интенсивность агрегации тромбоцитов.

Примечание: ** – $p < 0.01$ по сравнению с контролем.

Fig. 3. Influence of rose bengal on the intensity of platelet aggregation.

Note: ** – $p < 0.01$ compared to control.

с контролем: при 6 Дж/см² МА увеличилась на 55,1%; при 12 Дж/см² – на 65,4%; при 24 Дж/см² – на 90,7% ($p < 0.01$). Скорости агрегации и дезагрегации при этом существенно не изменялись.

В следующей группе опытов после 5-минутной инкубации PRP с БР в концентрации 5 мкг/мл пробы в темноте подвергали лазерному облучению с плотностью энергии 12 Дж/см².

Как видно из рис. 4, лазерное облучение (532 нм) PRP после инкубации с БР (5 мкг/мл) приводило к уменьшению МА, в то время как облучение без БР усиливало интенсивность агрегации ($p < 0.01$). Таким образом, фотоактивация БР ослабляет стимулирующее действие лазерного облучения на агрегацию тромбоцитов (рис. 4).

Фотодинамическая модификация циркулирующей крови в наших исследованиях осуществлялась путем облучения бедренной артерии у крыс на фоне предварительного введения БР.

Как видно из таблицы, через час после внутривенного введения БР интенсивность агрегации тромбоцитов значимо не изменялась, однако время достижения МА было меньше на 20,7% по сравнению с контролем ($p < 0.01$).

Таким образом, длительный контакт циркулирующих тромбоцитов с БР оказывал влияние на их функциональную активность, но в меньшей степени, чем в опытах *in vitro*.

Облучение бедренной артерии у крыс без предварительного введения БР (фотомодификация крови) не приводило к значимому изменению агрегационной активности тромбоцитов.

Фотодинамическая модификация крови (облуче-

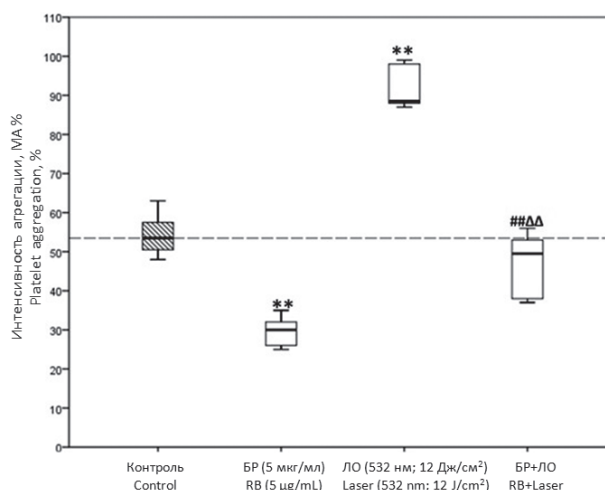


Рис. 4. Влияние БР, лазерного облучения, лазерного облучения на фоне предварительного добавления в PRP БР на интенсивность агрегации тромбоцитов.

Примечание: ** – $p < 0.01$ по сравнению с контролем; ## – $p < 0.01$ по сравнению с БР; ΔΔ – $p < 0.01$ по сравнению с группой облучения.

Fig. 4. Influence of the RB, laser irradiation, laser irradiation with addition of RB to platelet-rich plasma on the intensity of platelet aggregation.

Note: ** – $p < 0.01$ compared to control; ## – $p < 0.01$ compared to RB; ΔΔ – $p < 0.01$ in comparison with the irradiation group.

ние артерии) приводила к увеличению интенсивности агрегации тромбоцитов на 24% по сравнению с контрольной группой, и на 39,6% по сравнению с группой без фотоактивации БР ($p < 0.01$). Скорость агрегации увеличилась на 36,6% по сравнению с контрольной группой и на 27,3% по сравнению с группой без фотоактивации БР ($p < 0.05$) (см. табл.). Скорость дезагрегации не отличалась от данных в других группах.

Обсуждение

Слабо выраженная липофильность, наличие двойного отрицательного заряда при физиологических значениях pH ограничивают проникновение БР в клетки при низких концентрациях и отсутствии переносчиков, например, альбуминов. Именно этим объясняют то, что в водном растворе БР практически не влияет на нормальные клетки, в то время как в тех же концентрациях оказывает цитотоксический эффект на культивируемые клетки некоторых опухолей [1, 2, 8, 9].

В наших опытах установлено, что БР оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов, при этом степень выраженности и направленность эффекта зависят от концентрации БР. Проникновение БР в интактные тромбоциты скорее всего происходит путем эндоцитоза комплекса БР с альбумином. В литературе имеются данные, что некоторые ФС оказывают прямое влияние на тромбоциты, однако большинство авторов наблюдали ингибирующий эффект только после фотоактивации ФС [10–13].

Таблица

Влияние фотодинамической модификации крови на показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

Table

Influence of photodynamic blood modification on indicators of ADP-induced platelet aggregation

Группа Group	Показатели агрегации Aggregation parameters				
	Максимальная амплитуда агрегации (МА), % Maximum aggregation amplitude (MA), %	Время достижения МА, с Time to reach MA, s	Время уменьшения МА в 2 раза, с Time to decrease MA by 2 times, s	Скорость агрегации, %/с Aggregation rate, %/s	Скорость дезагрегации, %/с Disaggregation rate, %/s
Контроль Control (n=15)	54 (52–58)	130 (113–143)	219 (192–251)	0,41 (0,38–0,48)	0,31 (0,25–0,35)
БР (17 мг/кг) RB (17 mg/kg) (n=6)	48 (33–54)	103 (97–112)**	173 (153–186)**	0,44 (0,34–0,47)	0,32 (0,31–0,32)
ЛО 532 нм LI 532 nm (n=6)	57,5 (52–60)	126,5 (122–141)	222,5 (202–249)	0,45 (0,42–0,47)	0,31 (0,3–0,32)
БР+ЛО RB+LI (n=8)	67 (61–77)**## Δ	126 (103–146)	226 (179–264)	0,56 (0,48–0,61)* # Δ	0,37 (0,31–0,44)

Примечание: n — число животных; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой ФС; ## – $p < 0,01$ по сравнению с группой ФС; Δ – $p < 0,05$ по сравнению с группой облучения. БР – бенгальский розовый; ЛО – лазерное облучение; БР+ЛО – лазерное облучение после предварительного введения БР.

Note: n — number of animals; * – $p < 0.05$ compared to control; ** – $p < 0.01$ compared to control; # – $p < 0.05$ compared to the RB group; ## – $p < 0.01$ compared to the RB group; Δ – $p < 0.05$ compared to the irradiation group. RB – rose bengal; LI – laser irradiation; RB+LI – laser irradiation after preliminary administration of RB.

По данным J. Inamoto и соавт. БР в конечной концентрации 5 мкг/мл не влиял на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека. По нашим данным БР в концентрациях 5 и 10 мкг/мл закономерно угнетал агрегацию тромбоцитов крыс, а в меньших концентрациях (0,5–1,0 мкг/мл) стимулировал. Возможно, указанные отличия связаны с видовыми особенностями тромбоцитов человека. J. Inamoto и соавт. отметили некоторое стимулирующее влияние фотоактивированного БР на агрегацию тромбоцитов (532 нм, доза не указана), однако этот эффект не отличался от эффекта воздействия на тромбоциты самого облучения.

Изменения функционального состояния циркулирующих тромбоцитов при облучении бедренной артерии крыс на фоне предварительного введения БР может быть результатом как прямого, так и непрямого фотодинамического воздействия. В 90-х годах прошлого столетия V.H. Finger и соавт. показали, что при ФДТ экспериментальных опухолей в крови увеличивается содержание тромбосана A2 (TxA2). Авторы объясняют это выделением TxA2 из эндотелия сосудов опухоли в зоне фотодинамического воздействия [14]. TxA2, как известно, является активатором тромбоцитов, что, по мнению авторов, способствует тромбообразованию в сосудах опухоли при ФДТ. Опи-

санный механизм изменения активности тромбоцитов при ФДТ можно рассматривать как не прямой, то есть не связанный с непосредственным фотодинамическим повреждением циркулирующих тромбоцитов. В наших опытах облучение бедренной артерии проводилось на фоне предварительного введения БР. В предыдущих исследованиях было показано, что при используемом дизайне эксперимента во всех случаях образуются фотодинамически индуцированные тромбы, то есть имело место повреждение эндотелия в зоне облучения [4, 18]. Однако площадь повреждения (3,14 мм²) была несоизмеримо меньше, чем в опытах V.H. Finger и соавт. при облучении сосудов опухоли.

В литературе имеются данные о том, что внутривенное и надсосудистое лазерное облучение крови после предварительного введения ФС оказывает цитотоксическое влияние на циркулирующие опухолевые клетки. Этот эффект рассматривается как результат фотодинамической модификации крови [15–18]. Можно предположить, что в тромбоцитах, циркулирующих в крови в зоне облучения бедренной артерии, также развиваются фотохимические процессы, влияющие на их функциональное состояние, то есть имеет место прямое фотодинамическое воздействие.

Заключение

В проведенном исследовании БР, как и некоторые другие ФС в предыдущих наших опытах, оказывал прямое действие на тромбоциты и их функциональную активность *in vitro* и *in vivo* [19]. Степень выраженности эффекта *in vitro* зависит от концентрации препарата. При малых концентрациях БР наблюдается стимуляция агрегационной активности тромбоцитов, при больших концентрациях – угнетение. В отличие от ФС хлоринового ряда, фотоактивация БР в концентрации 5 мкг/мл не приводила к усилению ингибирующего эффекта агрегации тромбоцитов в условиях *in vitro* [19].

Впервые показано, что фотомодификация крови на фоне предварительного введения БР приводит к умеренной активации функциональной активности тромбоцитов. Изменение функциональной активности тромбоцитов является одним из проявлений фотодинамической модификации крови. Учитывая, что фотодинамическая модель тромбоза с использованием БР широко применяется в доклинических исследованиях, эти данные следует учитывать при изучении эффективности антитромботических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Demartis S., Obinu A., Gavini E. и соавт. Nanotechnology-based rose Bengal: A broad-spectrum biomedical tool // *Dyes and Pigments*. – 2021. – Vol. 188. doi: 10.1016/j.dyepig.2021.109236.
2. Alarcón E, Edwards A.M., Aspée A. et al. Photophysics and photochemistry of rose bengal bound to human serum albumin // *Photochem Photobiol Sci*. – 2009. – Vol. 8(7). – P. 933-943. doi: 10.1039/b901056d.
3. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R. et al. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. // *Ann Neurol*. – 1985. – Vol. 17 (5). – P. 497-504.
4. Петрищев Н.Н., Васина Е.Ю., Чефу С.Г., Шамцян М.М. Модель экспериментального фототромбоза бедренной артерии крысы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 42-45.
5. Sun Y.Y., Kuo Y.M., Chen H.R. et al. A murine photothrombotic stroke model with an increased fibrin content and improved responses to tPA-lytic treatment // *Blood Adv*. – 2020. – Vol. 4 (7). – P. 1222-1231. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000782.
6. Kuo Y.M., Sun Y.Y., Kuan C.Y. A Fibrin-Enriched and tPA-Sensitive Photothrombotic Stroke Model. // *J Vis Exp*. – 2021. – Vol. 4 (172). doi:10.3791/61740.
7. Inamo J. Importance of photo activation of rose bengal for platelet activation in experimental models of photochemically induced thrombosis / J. Inamo, E. Belougne, C. Doutremepuich // *Thromb Res*. – 1996. – Vol. 83 (3). – P. 229-235.
8. Mousavi S. H., Hersey P. Role of caspases and reactive oxygen species in rose bengal-induced toxicity in melanoma cells // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2007. – Vol. 10 (2). – P. 118-123.
9. Mousavi S.H., Tavakkol-Afshari J., Brook A., Jafari-Anarkooli I. Direct toxicity of Rose Bengal in MCF-7 cell line: role of apoptosis. // *Food Chem Toxicol*. – 2009. Vol. 47(4). – P. 855-859. doi:10.1016/j.fct.2009.01.018.
10. Zieve P. D. The effect of hematoporphyrin and light on human platelets. I. Morphologic, functional, and biochemical changes / P. D. Zieve, H. M. Solomon, J. R. Krevans // *J. Cell. Physiol*. – 1966. – Vol. 67 (2). – P. 271-279. doi:10.1002/jcp.1040670207.
11. Самаль А. Б. Сенсибилизированное хлорином е6 фотоингибирование агрегации тромбоцитов: участие активных форм кислорода / А. Б. Самаль, А. Б. Зорина, А. Б. Черенкевич // *Гематол. и трансфузиол.* – 1991. – Т. 36, № 4. – С. 19-21.
12. Senge M. O. Platelets, photosensitizers, and PDT / M. O. Senge, M. W. Radomski // *Photodiagnosis Photo Ther*. – 2013. – Vol. 10(1). – P. 1-16. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.08.004.
13. Park J. Y. Chlorin e6 prevents ADP-induced platelet aggregation by decreasing PI3K-Akt phosphorylation and promoting cAMP production / J. Y. Park, H. D. Ji, B. R. Jeon, и соавт. // *Evid. Based Complement Alternat. Med*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 11. Article ID 569160. doi:10.1155/2013/569160.
14. Fingar V. H. Role of thromboxane and prostacyclin release on

REFERENCES

1. Demartis S., Obinu A., Gavini E. и соавт. Nanotechnology-based rose Bengal: A broad-spectrum biomedical tool. *Dyes and Pigments*, 2021, Vol. 188. doi: 10.1016/j.dyepig. 2021.109236.
2. Alarcón E, Edwards A.M., Aspée A. et al. Photophysics and photochemistry of rose bengal bound to human serum albumin. *Photochem Photobiol Sci*, 2009, Vol. 8(7), pp. 933-943. doi: 10.1039/b901056d.
3. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R. et al. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann Neurol*, 1985, Vol. 17 (5), pp. 497-504.
4. Petrishchev N.N., Vasina E.Yu., Chefu S.G., Shamtsyan M.M. Model of experimental photo thrombosis of the femoral artery of a rat. *Regional blood circulation and microcirculation*, 2009, Vol. 8 (1), pp. 42-45.
5. Sun Y.Y., Kuo Y.M., Chen H.R. et al. A murine photothrombotic stroke model with an increased fibrin content and improved responses to tPA-lytic treatment. *Blood Adv*, 2020, Vol. 4 (7), pp. 1222-1231. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000782.
6. Kuo Y.M., Sun Y.Y., Kuan C.Y. A Fibrin-Enriched and tPA-Sensitive Photothrombotic Stroke Model. *J Vis Exp*. – 2021. – Vol. 4 (172). doi:10.3791/61740.
7. Inamo J. Importance of photo activation of rose bengal for platelet activation in experimental models of photochemically induced thrombosis / J. Inamo, E. Belougne, C. Doutremepuich. *Thromb Res*, 1996, Vol. 83 (3), pp. 229-235.
8. Mousavi S. H., Hersey P. Role of caspases and reactive oxygen species in rose bengal-induced toxicity in melanoma cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2007, Vol. 10 (2), pp. 118-123.
9. Mousavi S.H., Tavakkol-Afshari J., Brook A., Jafari-Anarkooli I. Direct toxicity of Rose Bengal in MCF-7 cell line: role of apoptosis. *Food Chem Toxicol*, 2009. Vol. 47(4), pp. 855-859. doi:10.1016/j.fct.2009.01.018.
10. Zieve P. D. The effect of hematoporphyrin and light on human platelets. I. Morphologic, functional, and biochemical changes / P. D. Zieve, H. M. Solomon, J. R. Krevans. *J. Cell. Physiol*, 1966, Vol. 67 (2), pp. 271-279. doi:10.1002/jcp.1040670207.
11. Samal A. B. Sensitization of chlorinome E6 photoingibilation platelet aggregation: uchastion activatory form oxygen / A. B. Samal A. B. Zorina, Huh. B. Cherenkevich. *Hematol. and transfusiol*, 1991, Vol. 36(4), pp. 19-21. (in Russ.)
12. Senge M. O. Platelets, photosensitizers, and PDT / M. O. Senge, M. W. Radomski // *Photodiagnosis Photo Ther*, 2013, Vol. 10(1), pp. 1-16. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.08.004.
13. Park J. Y. Chlorin e6 prevents ADP-induced platelet aggregation by decreasing PI3K-Akt phosphorylation and promoting cAMP production / J. Y. Park, H. D. Ji, B. R. Jeon, и соавт. // *Evid. Based Complement Alternat. Med*, 2013, Vol. 2013, pp. 11. Article ID 569160. doi:10.1155/2013/569160.
14. Fingar V. H. Role of thromboxane and prostacyclin release on

- photodynamic therapy-induced tumor destruction / V. H. Fingar, T. J. Wieman, K. W. Doak // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50(9). – P. 2599-2603.
15. Гельфонд М. Л. Предварительные результаты применения фотомодификации крови, сенсibilизированной «Фотодитазин», в лечении распространенных форм злокачественных новообразований / М. Л. Гельфонд // *Журнал физической медицины.* – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 41-63.
 16. Каплан М. А. Системная внутривенная фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» у больных злокачественными новообразованиями III-IV стадии / М. А. Каплан, В. Н. Капинус, Н. П. Ткаченко, И. А. Замулаева, и др. // *Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике : Тезисы Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 20-21 марта 2014 года.* – С. 91.
 17. Качалова Н. М. Влияние фотодинамической модификации крови с использованием фотолон и его нанокompозита на опухолевый рост / Н. М. Т. С. Завадская, Е. А. Качалова, Л. Ю. Свириденко // *Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: материалы Международной научной конференции и Двенадцатого съезда Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков, / редкол. : И. Д. Волотовский и др. в 2 ч., ч. 1. Изд. центр БГУ, 2016.* – С. 293-296.
 18. Гришачёва Т.Г., Михайлова И.А., Струй А.В. и др. Влияние фотоактивированного бенгальского розового на микроциркуляцию // *Biomedical Photonics.* – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 11-15.
 19. Петрищев Н.Н., Галкин М.А., Гришачева Т.Г., и др. Влияние препарата на основе хлорина е6 на агрегационную активность тромбоцитов // *Biomedical Photonics.* – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 4-10. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-3-4-10.
 - photodynamic therapy-induced tumor destruction / V. H. Fingar, T. J. Wieman, K. W. Doak. *Cancer Res*, 1990, Vol. 50(9), pp. 2599-2603.
 15. Gelfond M. L. Preliminary results of the use of photomodification of blood sensitized with Photoditazine in the treatment of common forms of malignant neoplasms / M. L. Gelfond // *Journal of Physical Medicine*, 2005, Vol. 15(2), pp. 41-63. (in Russ.)
 16. Kaplan M. A. Systemic intravenous photodynamic therapy with photosensitizer «Photoditazine» in patients with malignant neoplasms of stage III-IV / M. A. Kaplan, V. N. Kapinus, N. P. Tkachenko, I. A. Zamulaeva, etc. // *Antitumor therapy: from experiment to clinic : Theses of the All-Russian Scientific and practical Conference*, 2014, pp. 91. (in Russ.)
 17. Kachalova N. M. The effect of photodynamic modification of blood using photolon and its nanocomposite on tumor growth / N. M. T. S. Zavadskaya, E. A. Kachalova, L. Yu. Sviridenko // *Molecular, membrane and cellular bases of functioning of biosystems: materials of the International Scientific Conference and the Twelfth Congress of the Belarusian Public Association of Photobiologists and Biophysicists*, 2016, pp. 293-296. (in Russ.)
 18. Grishaeva T.G., Mikhailova I.A., Struy A.V. et al. The effect of photo-activated bengal pink on microcirculation // *Biomedical Photonics*, 2017, Vol. 6(3), pp. 11-15. (in Russ.)
 19. Petrishchev N.N., Galkin M.A., Grishacheva T.G., Dementjeva I.N., Chefu S.G. The effect of chlorin e6 drug on platelet aggregation activity. *Biomedical Photonics*, 2019, Vol. 8(3), pp. 4-10. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-3-4-10 (in Russ.)

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

Е.В. Филоненко¹, В.И. Иванова–Радкевич²

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

²Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

В обзоре освещены современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, существующих классификациях грибовидного микоза. Описаны методы диагностики и лечения патологии, важную роль среди которых играет фотодинамическая терапия (ФДТ). К основным преимуществам ФДТ грибовидного микоза относятся отсутствие системной токсичности, неинвазивность, избирательность действия, отсутствие канцерогенного потенциала, возможность проведения повторных курсов лечения и хорошие косметические результаты. В настоящем обзоре собраны и проанализированы результаты клинических исследований ФДТ пациентов с грибовидным микозом. Анализ показал высокую эффективность ФДТ у пациентов с грибовидным микозом с изолированными или ограниченными пятнами и бляшками. ФДТ можно рассматривать как терапию выбора у пациентов с очагами на лице, когда одним из основных требований является хороший косметический результат, а лучевая терапия, азотный иприт или кармустин могут оставить постоянные и видимые шрамы. Бляшки, расположенные в подмышечных или паховых складках кожи, недоступные для фототерапии, также можно лечить с помощью ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, грибовидный микоз, 5-аминолевулиновая кислота.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Иванова–Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении больных грибовидным микозом // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 27–36. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-27-36.

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

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES

Filonenko E.V.¹, Ivanova-Radkevich V.I.²

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

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

The review highlights the current understanding of the epidemiology, etiology, pathogenesis, existing classifications of mycosis fungoides. Methods for diagnosis and treatment of the pathology are described, among which photodynamic therapy (PDT) plays an important role. The main advantages of PDT for mycosis fungoides include the absence of systemic toxicity, non-invasiveness, selectivity, absence of carcinogenic potential, the possibility of repeated courses of treatment, and good cosmetic results. This review collects and analyzes the results of clinical trials of PDT in patients with mycosis fungoides. The analysis showed high efficiency of PDT in patients with mycosis fungoides with isolated or limited spots and plaques. PDT can be considered as the therapy of choice in patients with facial lesions when a good cosmetic result is one of the main requirements, and radiation therapy, nitrogen mustard or carmustine can leave permanent and visible scars. Plaques located in the axillary or inguinal skin folds that are inaccessible to phototherapy can also be treated with PDT.

Key words: photodynamic therapy, mycosis fungoides, 5-aminolevulinic acid.

For citations: Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of patients with mycosis fungoides, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 27–36 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-27-36.

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

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. ГМ является одной из наиболее часто встречающихся форм кожных Т-клеточных лимфом. На самых ранних стадиях заболевания у пациентов обычно наблюдаются отдельные поражения кожи, напоминающие экзему или обширную эритему [1]. Термин «грибовидный микоз» ввел J.L.M. Alibert в 1832 г. в отношении описанной им в 1806 г. необычной кожной сыпи, которая переросла в опухоли в форме грибов [2].

Эпидемиология

После желудочно-кишечного тракта кожа является вторым наиболее частым местом экстранодальной неходжкинской лимфомы с предполагаемой ежегодной заболеваемостью 1 случай на 100 тыс населения. Согласно данным четвертого издания «Синей книги» ВОЗ, по классификации опухолей кожи ГМ является наиболее часто встречающейся формой первичных кожных лимфом (кожных лимфом без признаков внекожного заболевания на момент постановки диагноза). Доля ГМ в общей структуре заболеваемости первичными кожными лимфомами составляет 53% от первичных кожных Т-клеточных лимфом и 45% от всех первичных кожных лимфом (из них 39% – классическая форма ГМ, 6% – его варианты согласно классификации WHO-EORTC, в том числе фолликулотропный ГМ – 5%, педжетоидный ретикулез – менее 1%, синдром гранулематозной дряблой кожи – менее 1%) (табл. 1). Другие 20% первичных кожных лимфом кожи приходятся на первичные кожные CD30⁺-лимфопролиферативные заболевания, в том числе 8% – на первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, 12% – на лимфоматоидный папулез; 6% – на первичное кожное CD4⁺ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров; 2% – на синдром Сезари; 9% – на первичную В-клеточную лимфому маргинальной зоны кожи; 12% – на первичную кожную лимфому из клеток фолликулярного центра; 4% – на первичную кожную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, тип нижних конечностей. Встречаемость остальных типов первичных клеточных лимфом составляет менее 1% для каждого типа [3,4].

Классификация

В 1876 г. Bazin описал три классические стадии развития ГМ: пятна, инфильтрированные бляшки и опухоли. Каждая из них отличается от предыдущей увеличивающейся толщиной. Стадии могут перекрываться или регистрироваться одновременно. Если присутствуют только опухоли, без предшествующих или сосуществующих пятен или бляшек, диагноз ГМ следует поставить под сомнение. ВОЗ и Европейская

организация по исследованию и лечению рака кроме классической формы ГМ Альберта-Базена, характеризующейся развитием пятен, бляшек и опухолей, выделяют три варианта заболевания: фолликулотропный ГМ, педжетоидный ретикулез и синдром гранулематозной вялой кожи [1,2,5].

Клиника

ГМ обычно клинически проявляется в виде устойчивых пятен или бляшек, которые иногда вызывают зуд и обычно поражают участки кожи, не подверженные воздействию солнечного света. Эти очаги часто могут оставаться без изменений в течение многих лет или даже на протяжении всей жизни пациента, но может произойти прогрессирование до диссеминированных поражений, развития опухолей или поражений внутренних органов, что ухудшает прогноз и требует системного лечения [6].

Диагностика

Диагностика ГМ обычно основана на характерных клинических проявлениях и подтверждается рутинной гистологией [2]. Золотым стандартом является световая микроскопия срезов пораженной кожи, окрашенных гематоксилин-эозином, но диагностика на ранних стадиях может быть затруднена, поскольку изначально гистологическая картина может напоминать другие хронические воспалительные дерматозы [1,2]. На сегодняшний день не существует диагностически значимых молекулярных маркеров, позволяющих достоверно отличить злокачественные Т-клетки от доброкачественных [1]. Гистологическая картина чаще является диагностически значимой на стадии бляшки. В этом случае гистология выявляет полоскообразный или лихеноидный инфильтрат мононуклеарных клеток в сосочковом слое дермы с вышележащим эпидермотропизмом (внутриэпидермальные лимфоциты с незначительным спонгиозом). Эти лимфоциты определяются по отдельности или скоплениями внутри эпидермиса, часто окруженные прозрачным ореолом (микроабсцессы Паутье). При исследовании мононуклеарных клеток при большом увеличении выявляются гиперхроматические и неправильные контуры ядер. Определяется картина псориазиформной гиперплазии эпидермиса с гиперкератозом и очаговым паракератозом [2].

Традиционное лечение

Большинство случаев ГМ характеризуется вялотекущим течением с низким риском прогрессирования заболевания, однако при этом полная регрессия достигается редко. Поэтому основной целью лечения является минимизация симптоматической заболеваемости и ограничение прогрессирования заболевания [1].

Вариабельность клинической картины и клини-

ческого течения ГМ привела к появлению множества схем и сложных алгоритмов лечения. Важно понимать, что к настоящему времени проведено очень мало клинических исследований в отношении ГМ, поскольку это довольно редкое заболевание, и доказательства, на которых основаны существующие рекомендации по его лечению, ограничены [6].

Методы лечения, применяемые при ГМ, можно разделить на местную, кожно-направленную, и системную терапию.

Для лечения ГМ IA, IIA, IIB стадии традиционно применяют 2 вида кожно-направленной терапии: для локализованной формы (IA) и для распространенного (IIA, IIB) поражения (табл. 1).

Таблица 1

Рекомендации по лечению грибовидного микоза IA, IIA, IIB стадии [6,10-13]

Table 1

Treatments for early mycosis fungoides (stages IA, IIA, IIB) [6,10-13]

Локализованная форма Localized disease	Распространенная форма Widespread disease
Местное применение кортикостероидов Topical corticosteroids	Местное применение кортикостероидов Topical corticosteroids
Местная химиотерапия (азотный иприт, кармустин) Topical chemotherapy (nitrogen mustard, carmustine)	Местная химиотерапия (азотный иприт, кармустин) Topical chemotherapy (nitrogen mustard, carmustine)
Локальная лучевая терапия Local radiotherapy	Фототерапия: UVB, псорален–UVA Phototherapy: UVB, psoralen–UVA
Местное применение ретиноидов (бексаротен, тазаротен) Topical retinoids (bexarotene, tazarotene)	Тотальная кожная электронно-лучевая терапия Total electron-beam skin therapy
Фототерапия: UVB, псорален–UVA Phototherapy: UVB, psoralen–UVA	
Местное применение имиквимода Topical imiquimod	

Наиболее распространенным средством лечения ранних стадий ГМ (стадии IA-IIA) являются кортикостероиды для местного применения [6,14]. Чаще всего их применяют в качестве дополнения к другим местным и системным методам лечения на всех этапах. Они вызывают индукцию апоптоза, влияют на адгезию лимфоцитов к эндотелию и подавляют факторы транскрипции (ядерный фактор-кВ и активаторный белок-1), уменьшают выработку цитокинов, молекул адгезии и фактора роста. Также часто применяют терапию азотистыми ипритами и фототерапию, которые, по мнению ряда авторов, имеют одинаковую эффективность при ГМ на ранних стадиях и используются в сочетании с дополнительной поддерживающей терапией, необходимой для достижения продолжительных полных ремиссий. Фототерапия (узкополосная UVB или псорален-UVA) отдельно или в сочетании с системной терапией (бексаротен, интерферон или метотрексат) эффективна при широко распространенных бляшках [6]. ПУВА-терапия демонстрирует низкую эффективность при применении на стадии опухоли или эритродермических и фолликулотропных ГМ; однако исследования показывают ее эффективность в комбинации с низкими дозами системных

агентов, например, интерфероном-альфа [14,15]. Тотальная кожная электронно-лучевая терапия в стандартной дозе 30 Гр является эффективным средством лечения рефрактерных/рецидивирующих обширных бляшек и грибовидных опухолевых микозов, но связана со значительной кожной токсичностью. Этот вид терапии снижает количество циркулирующих патологических Т-клеток, проходящих через сосудистую сеть дермы и являющихся радиочувствительными. Однако существуют противоречивые сообщения о его эффективности при эритродермическом ГМ. При отдельных поражениях местная лучевая терапия в низких дозах также может быть полезна [14].

Системная терапия ГМ проводится как в монорежиме, так и в виде комплексного лечения. Если кожно-направленная терапия не позволяет получить адекватный ответ или в случаях запущенного заболевания, назначают однокомпонентную системную терапию (например, бексаротен). Иммуномодуляторы, такие как интерфероны и ретиноиды, также обычно используются в качестве монотерапии первой линии при запущенных формах ГМ, а также в комбинации низких доз с местными агентами. Ингибиторы гистоновой деацетилазы (вориностат или ромидеписин)

также являются эффективными агентами для монотерапии при кожных и узловых формах ГМ и формах заболевания с вовлечением крови. При грибовидном эритродермическом микозе с дефицитом популяции Т-клеток центральной памяти эффективным препаратом является алемтузумаб. Химиотерапию обычно применяют для лечения рефрактерных или быстро прогрессирующих ГМ. При запущенных формах ГМ может быть эффективна аллогенная трансплантация стволовых клеток [14].

Многие виды традиционной терапии ГМ из описанных выше показывают недостаточную эффективность и сопровождаются долгосрочными побочными эффектами. Особенно это касается поражений, расположенных в таких местах как ладони и подошвы ног. Это обуславливает необходимость поиска альтернативных вариантов лечения грибовидного микоза.

Фотодинамическая терапия

ФДТ является эффективным и неинвазивным методом воздействия с хорошими клиническими результатами [16].

Механизм фотодинамического воздействия при ГМ до конца не изучен. Возможно, что в дополнение к прямому разрушению патологических лимфоцитов за счет генерации активных форм кислорода, вклад в терапевтический эффект вносит воспалительная реакция, вызванная ФДТ [17-20].

В 1994 г. Voenhcke с соавт. продемонстрировали, как ФДТ ингибирует пролиферацию лимфоцитов в бляшках ГМ как *in vivo*, так и *in vitro* [21].

М. Lam и соавт. изучали механизмы фотоцитотоксичности кремний-фталочианинового фотосенсибилизатора Рс 4 в отношении патологических Т-лимфоцитов в культуре клеток кожи пациентов с ГМ. Исследования показали, что ФДТ с Рс 4 преимущественно индуцирует апоптоз CD4⁺ CD7⁻ трансформированных Т-лимфоцитов в крови по сравнению с моноцитами CD11b⁺ и нормальными Т-клетками, то есть селективно воздействует на патологические Т-лимфоциты. Также было показано, что ФДТ с Рс 4 снижала уровень антиапоптотического белка Bcl-2 [22].

Высокая эффективность и отсутствие системной токсичности ФДТ обусловлены селективным накоплением фотосенсибилизаторов в очагах поражения и локальным воздействием света [17].

Для ФДТ ГМ обычно применяют препараты на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и метилового эфира 5-АЛК. Метилловый эфир 5-АЛК имеет более ярко выраженные липофильные свойства, более короткое время инкубации и более высокую селективность в отношении патологических лимфоцитов по сравнению с 5-АЛК. Оба эти препарата в организме человека метаболизируют с образованием фотоактивного протопорфирина IX [17].

Избирательность накопления протопорфирина IX

в патологических лимфоцитах в очагах ГМ обусловлено рядом факторов. В трансформированных лимфоцитах активнее синтезируется протопорфирин IX. Это связано с избыточным поступлением в них железа за счет повышенной экспрессии рецептора трансферина CD71 [23], повышенной активностью порфириногендеаминазы – фермента, ограничивающего скорость синтеза гема [24], и ускорением клеточного цикла в клетках, что увеличивает их способность поглощать 5-АЛК [6,25].

Кроме того, изменения в роговом слое эпидермиса в бляшках способствуют проникновению фотосенсибилизатора в кожу [6,26].

Оценку эффективности ФДТ проводят на основании клинической картины, демонстрирующей исчезновение очагов ГМ, и гистологического исследования. Ряд авторов полагает, что оценка клинического ответа является достаточной и отражает реальную эффективность лечения. По мнению других исследователей в оценке эффективности лечения ГМ гистологический терапевтический ответ более важен, чем клинический ответ.

Гистологический ответ на лечение оценивали в ряде исследований, но небольшое число наблюдений и противоречивые данные, полученные разными исследователями, не позволяют сделать однозначный вывод о необходимости подтверждения клинического ответа гистологическим исследованием.

R. Ammann и соавт. и E. Díez-Recio и соавт. сообщили о полном гистологическом излечении и отсутствии инфильтратов атипичных лимфоцитов во всех бляшках ГМ после ФДТ с 5-АЛК у 3 пациентов, результат лечения которых по клинической картине был оценен как полная регрессия. Обе группы исследователей описали пигментные изменения с наличием меланофагов, фиброза кожи, атрофии эпидермиса и остаточных лимфоцитов в инфильтрате [27,28].

В то же время S.T. Kim и соавт. полагают, что окончательное решение об оценке эффекта лечения как полная или частичная регрессия должно определяться результатами гистологического анализа [17]. Согласно полученным результатам у 7 из 10 пациентов с односторонним ГМ было отмечено очевидное улучшение состояния. В большинстве предыдущих исследований не проводилось последующего гистологического наблюдения. В описываемом же исследовании 8 из 10 пациентов прошли гистологическое наблюдение, и только у 5 из них клинический и гистологический ответ совпадали и могли быть оценены как полная регрессия. У 2 пациентов с полным терапевтическим клиническим эффектом гистологическое заключение показало частичную регрессию очагов поражения. D.W. Edstrom и соавт. также обнаружили остаточный инфильтрат атипичных лимфоцитов у 2 пациентов после ФДТ с 5-АЛК в поражениях, показавших полный клинический ответ [29]. Возможно, эти

результаты связаны с недостаточной для избирательного воздействия на лимфоциты в бляшках ГМ глубиной проникновения света. D. Eich и соавт. пролечили 8 пациентов с опухолевой формой ГМ. Последующая биопсия показала отсутствие гистологических признаков ГМ в инфильтрате до глубины 1,5 мм, при этом в более глубоких тканях продолжали определяться атипичные лимфоциты [30]. Опубликованные данные четко не доказывают, что при полной клинической регрессии очагов ГМ после проведенной ФДТ атипичные лимфоциты в очагах были полностью устранены, в связи с чем пациенты с полным клиническим ответом после ФДТ должны находиться под динамическим наблюдением на предмет своевременного выявления возможного рецидива [6].

В табл. 2 суммированы результаты основных клинических исследований, представленных в базе данных Pubmed, по оценке эффективности ФДТ ГМ. Эти исследования включают в общей сложности данные, полученные при лечении 71 пациента с 120 очагами ГМ, которым было проведено лечение методом ФДТ с 1994 по 2018 гг. Большинство авторов использовали источники красного света (когерентного и некогерентного). В более ранних работах использовались препараты на основе 5-АЛК. После 2006 г. в большинстве исследований применяли метиловый эфир 5-АЛК. Число курсов ФДТ варьировало от 1 до 9. Преимущественно применялась световая доза 37 Дж/см², в отдельных случаях световая доза при облучении была выше и достигала 200 Дж/см².

Таблица 2

Сводные данные результативности применения фотодинамической терапии у пациентов с грибовидным микозом

Table 2

Summary of the effectiveness of photodynamic therapy in patients with mycosis fungoides

Авторы Authors	Количество очагов/ пациентов No. of lesions/ No. of patients	Фотосенсибилизатор Photosensitizer	Режим облучения Irradiation mode	Световая доза, Дж/см ² Light dose, J/cm ²	Количество курсов ФДТ Number of PDT courses	Тип очага Type of lesion	Результат терапии, % пациентов Results of therapy, % of patients	Срок наблюдения, мес Follow-up period, month
Svanberg и соавт., 1994 [31]	4/2	5-АЛК 5-ALA	Лазер, 630 нм Laser, 630 nm	60	1-2	Не указан Not specified	ПР 50% (1/2) CR 50% (1/2)	Не указан Not specified
Wolf и соавт., 1994 [32]	2/2	5-АЛК 5-ALA	Видимый свет Visible light	40	4-5	Бляшка Plaque	ПР 100% CR 100%	3-6
Amman и соавт., 1995 [27]	1/1	5-АЛК 5-ALA	Видимый свет Visible light	Не указана Not specified	1	Бляшка Plaque	CR 100%	Не указан Not specified
Wang и соавт., 1999 [33]	3/1	5-АЛК 5-ALA	Лазер, 635 нм Laser, 635 nm	60	3-4	Бляшки Plaques	CR 100%	17-33
Markham и соавт., 2001 [35]	1/1	5-АЛК 5-ALA	Некогерентный источник света, 580-740 нм Noncoherent light, 580-740 nm	20	5	Опухоль Tumor	ПР 100% CR 100%	12 В течение 12 мес наблюдения возник рецидив (пятно и бляшка). During the 12 months of follow-up, a relapse occurred (patch and plaque).
Edstrom и соавт., 2001 [29]	12/10	5-АЛК 5-ALA	Некогерентный источник света, 600-730 нм Noncoherent light, 600-730 nm	33-180	2-11	10 бляшек 2 опухоли 10 plaques 2 tumors	Бляшки: ПР 70% (7/10) ЧР 20% (2/10) не оценен 10% (1/10) Опухоли: отсутствие эффекта 100% (2/2) Plaques: CR 70% (7/10) PR 20% (2/10) not rated 10% (1/10) Tumors: no effect 100% (2/2)	4-19

Авторы Authors	Количество очагов/ пациентов No. of lesions/ No. of patients	Фотосенсибилизатор Photosensitizer	Режим облучения Irradiation mode	Световая доза, Дж/см ² Light dose, J/cm ²	Количество курсов ФДТ Number of PDT courses	Тип очага Type of lesion	Результат терапии, % пациентов Results of therapy, % of patients	Срок наблюдения, мес Follow-up period, month
Leman и соавт., 2002 [36]	2/1	5-АЛК 5-ALA	Лазер, 630 нм Laser, 630 nm	100	4	Пятна Patches	ПР 100% CR 100%	12
Coors и соавт., 2004 [37]	7/4	5-АЛК 5-ALA	Некогерентный источник света, 60-160 нм Noncoherent light, 60–160 nm	72-144	1-7	Бляшки Опухоли Plaques Tumors	ПР 100% CR 100%	14–18
Zane и соавт., 2006 [38]	5/5	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Лазер, 635 нм Laser, 635 nm	37,5	1-9	Пятна Patches	ПР 80% (4/5) ЧР 20% (1/5) CR 80% (4/5) PR 20% (1/5)	12–34
Díez-Recio и соавт., 2007 [28]	2/2	5-АЛК 5-ALA	Импульсный лазер на красителе, 585 нм Pulsed dye laser, 585 nm	8 Дж/см ² , длительность импульса 0,45 мс, степень перекрытия импульсов 1 Гц, количество импульсов 8-22 8 J/cm ² , pulse duration of 0.45 ms, degree of pulse overlap of 1 Hz 8-22 pulses per treatment	3	Бляшки Plaques	ПР 100% CR 100%	34
Hegyi J. и соавт., 2008 [42]	1/1	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Светодиод, 630 нм LED, 630 nm	100-200	3	Пятно Patche	ПР 100% CR 100%	16
Orenstein и соавт., 2009 [34]	6/2	5-АЛК 5-ALA	Некогерентный источник света, 580-720 нм Noncoherent light, 580–720 nm	170 (пятно) 380 (опухоли) 170 (patch) 380 (tumors)	1 (пятно) Фракционное облучение (опухоли) 1 (patch) Fractional irradiation (tumors)	1 пятно 5 опухолей 1 patch 5 tumors	ПР 100% CR 100%	24-27
Fernández-Guarino и соавт., 2010 [39]	24/12	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Лазер, 630 нм Laser, 630 nm	37	В среднем 5,7 Mean 5,7	Бляшки Plaques	ПР 50% (6/12) ЧР 42% (5/12) CR 50% (6/12) PR 42% (5/12)	6–36
Kim и соавт., 2012 [17]	16/10	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Светодиод, 630 нм LED, 630 nm	37,5	2-6	6 пятен 10 бляшек 6 patches 10 plaques	По очагам: ПР 13% (2/16) ЧР 31% (5/16) отсутствие эффекта 56% (9/16) CR 13% (2/16) PR 31% (5/16) no effect 56% (9/16) Или по пациентам: ПР 20% (2/10) ЧЭ 50% (5/10) отсутствие эффекта 30% (3/10) CR 20% (2/10) PR 50% (5/10) no effect 30% (3/10)	8-31

Авторы Authors	Количество очагов/ пациентов No. of lesions/ No. of patients	Фотосенси- билизатор Photosensi- tizer	Режим облучения Irradiation mode	Световая доза, Дж/см ² Light dose, J/cm ²	Количе- ство курсов ФДТ Number of PDT courses	Тип очага Type of lesion	Результат терапии, % пациентов Results of therapy, % of patients	Срок наблюдения, мес Follow-up period, month
Quéreux и соавт., 2013 [40]	29/12	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Лазер, 630 нм Laser, 630 nm	37	2-6	20 пятен 9 бляшек 20 patches 9 plaques	ПР 50% (6/12) ЧР 25% (3/12) отсутствие эффекта 25% (3/12) CR 50% (6/12) PR 25% (3/12) no effect 25% (3/12)	6-35
Kaufmann и соавт., 2017 [16]	1/1	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Светодиод, 630 нм LED, 630 nm	Не указана Not specified	8	Пятно Patche	ПР 100% CR 100%	48
Pileri и соавт., 2017 [41]	4/4	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Диодная лампа, 630 нм LED lamp, 630 nm	37	4-9	Пятна Patches	ПР 50% (2/4) ЧР 50% (2/4) CR 50% (2/4) PR 50% (2/4)	6-120
Jang и соавт., 2018 [43]	2/2	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Светодиод, 630 нм LED, 630 nm	37,5	2	Пятна Patches	ПР 100%	47-87

Примечания: ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия.
Note: CR – complete regression, PR – partial regression.

Проведенные исследования показывают перспективность применения ФДТ в качестве одного из вариантов локализованной кожно-направленной терапии. На поздних стадиях распространенного ГМ (IIB стадия и выше) ФДТ представляет меньший интерес в связи со сложностью воздействия на генерализованный процесс, однако может быть использована в качестве лечения для отдельных бляшек или опухолей [6].

В связи с незначительным количеством наблюдений и отсутствием масштабных клинических исследований эффективности ФДТ пациентов с ГМ в настоящее время не определены оптимальные режимы проведения ФДТ [17]. Можно отметить, что высокая эффективность лечения была достигнута при использовании препаратов на основе как 5-АЛК, так и метилового эфира 5-АЛК. Световая доза и частота курсов значительно различались в разных исследованиях, в связи с чем сложно определить имеется ли корреляция между этими показателями и эффективностью лечения, хотя большинство авторов указывали на необходимость проведения нескольких курсов ФДТ.

Пациенты обычно хорошо переносят ФДТ, хотя в большинстве исследований отмечено легкое жжение во время процедуры. После ФДТ у части пациентов возникали эритема и отек на месте обработки, гораздо реже – струпья и эрозии. Исследования показали, что в очагах поражения могут развиваться легкие пигментные изменения, чаще всего гиперпигментация или выпадение волос [16,17,27-29,31-43].

Было проведено несколько исследований, в которых оценивали эффективность флуоресцентной диагностики ГМ.

Картина флуоресценции очагов ГМ была описана А. Orestein и соавт. как слабая и диффузная в пятнах, интенсивная с четко определенными границами в бляшках и опухолях [34]. Авторы сообщили, что при облучении во время сеанса ФДТ интенсивность флуоресценции снижалась быстрее в пятнах и бляшках, чем в опухолях.

В исследованиях Svanberg К. и соавт. флуоресцентная контрастность очагов ГМ после экспозиции 20% мази с 5-АЛК составила 5,0 [31].

Заключение

К основным преимуществам ФДТ пациентов с ГМ относятся отсутствие системной токсичности, неинвазивность, избирательность действия, отсутствие канцерогенного потенциала, возможность проведения нескольких курсов лечения и хорошие косметические результаты. ФДТ показывает высокую эффективность у пациентов с изолированными или ограниченными пятнами и бляшками. Метод ФДТ можно рассматривать как терапию выбора у пациентов с очагами на лице, когда одним из основных требований является хороший косметический результат, а лучевая терапия, азотный иприт или кармустины могут оставить постоянные и видимые шрамы. Бляшки, расположенные в подмышечных

или паховых складках кожи, недоступные для фототерапии, также можно лечить методом ФДТ [6].

Исследования показывают, что для лечения больных ГМ обычно требуется несколько курсов ФДТ, хотя точная частота курсов остается неопределенной. Большинство авторов проводили курсы каждые 2–4 нед с частотой, позволяющей устранить корки до следующего курса. Общее количество курсов зависит от клинического ответа и значительно варьирует в исследованиях разных авторов (диапазон от 2 до 11 курсов) [16,17,27–29,31–43]. По данным М. Fernández-Guarino и соавт. в случае отсутствия ответа на ФДТ проведение 6 курсов можно считать достаточными, прежде чем прерывать лечение и рассматривать другие варианты терапии [6].

В некоторых случаях сообщалось о неэффективности лечения пациентов с большими бляшками, в связи с чем авторы не рекомендуют ФДТ для поражений диаметром более 7,5 см [6]. Другие клинические исследования показывают, что эффективность ФДТ не зависит от размера поражения, но может быть связана с количеством поражений, толщиной рогового слоя, степенью инфильтрации опухолевыми клетками и глубиной инвазии [17].

Несмотря на небольшое количество исследований и отсутствие четких рекомендаций по режимам проведения ФДТ у пациентов с ГМ, ФДТ является эффективным и перспективным методом лечения для этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Larocca C., Kupper T., Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2019. – Vol. 33(1). – P.103–120. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001
2. Keehn C.A., Belongie I.P., Shistik G. et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides // *Cancer Control.* – 2007. – Vol. 14(2). – P.102–111.
3. Korgavkar K., Xiong M., Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149(11). – P.1295–1299.
4. Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am J Hematol.* – 2019. – Vol. 94(9). – P.1027–1041. doi: 10.1002/ajh.25577
5. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* – 2005. – Vol. 105(10). – P. 3768–3785.
6. Fernández-Guarino M., Jaén-Olasolo P. Photodynamic therapy in mycosis fungoides // *Actas Dermosifiliogr.* – 2013. – Vol. 104(5). – P. 393–399. doi:10.1016/j.adengl.2012.11.017
7. Glusac E.J. Criterion by criterion, mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 264–269.
8. Kim E.J., Lin J., Junkins-Hopkins J.M. et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: an update // *Curr Oncol Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 376–386.
9. Trautinger F., Knobler R., Willemze R. et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome // *Eur J Cancer.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1014–1030.
10. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous task force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 1713–1722. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-03-05574+9>
11. Olsen E., Whittaker S., Kim Y., Duvic M., Prince H.M., Lessin S.R. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphoma, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2598–2607. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>
12. Sausville E.A., Eddy J.L., Makuch R.W. Histopathologic diagnosis of mycosis fungoides and Sézary syndrome: definition of three distinctive prognostic groups // *Ann Intern Med.* – 1998. – Vol. 109. – P. 372–382.

REFERENCES

1. Larocca C., Kupper T., Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, Vol. 33(1), pp.103–120. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001
2. Keehn C.A., Belongie I.P., Shistik G. et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control*, 2007, Vol. 14(2), pp.102–111.
3. Korgavkar K., Xiong M., Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*, 2013, Vol. 149(11), pp.1295–1299.
4. Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Wilcox Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management, *Am J Hematol*, 2019, Vol. 94(9), pp.1027–1041. doi: 10.1002/ajh.25577
5. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005, Vol. 105(10), pp. 3768–3785.
6. Fernández-Guarino M., Jaén-Olasolo P. Photodynamic therapy in mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr*, 2013, Vol. 104(5), pp. 393–399. doi:10.1016/j.adengl.2012.11.017
7. Glusac E.J. Criterion by criterion, mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*, 2003, Vol. 25, pp. 264–269.
8. Kim E.J., Lin J., Junkins-Hopkins J.M. et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: an update. *Curr Oncol Rep*, 2006, Vol. 8, pp. 376–386.
9. Trautinger F., Knobler R., Willemze R. et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*, 2006, Vol. 42, pp. 1014–1030.
10. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous task force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007, Vol. 110, pp. 1713–1722. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-03-05574+9>
11. Olsen E., Whittaker S., Kim Y., Duvic M., Prince H.M., Lessin S.R. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphoma, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011, Vol. 29, pp. 2598–2607. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>
12. Sausville E.A., Eddy J.L., Makuch R.W. Histopathologic diagnosis of mycosis fungoides and Sézary syndrome: definition of three distinctive prognostic groups // *Ann Intern Med*, 1998, Vol. 109, pp. 372–382.

13. Horwitz S.M., Olsen E.A., Duvic M., Porcu P., Kim Y.H. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2008. – Vol. 6. – P.436-442.
14. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., Moskowitz A., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions // *J Am Acad Dermatol*. – 2014. – Vol. 70(2). – P. 223–240. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.033
15. Chiarion-Sileni V., Bononi A., Fornasa C.V., Soraru M., Alaibac M., Ferrazzi E. et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95. – P. 569-575.
16. Kaufmann F., Kettelhack N., Hilty N., Kempf W. Unilesional plantar mycosis fungoides treated with topical photodynamic therapy - case report and review of the literature // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2017. – Vol. 31(10). – P. 1633-1637. doi: 10.1111/jdv.14160.
17. Kim S.T., Kang D.Y., Kang J.S., Baek J.W., Jeon Y.S., Suh K.S. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides // *Acta Derm Venereol*. – 2012. – Vol. 92(3). – P. 264-268. doi: 10.2340/00015555-1261
18. Rhodes L.E., de Rie M., Enstrom Y., Groves R., Morken T., Goulden V. et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial // *Arch Dermatol*. – 2004. – Vol. 140. – P. 17-23.
19. Fritsch C., Homey B., Stahl W., Lehmann P., Ruzicka T., Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester // *Photochem Photobiol*. – 1998. – Vol. 68. – P. 218-221.
20. Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L., Nguyen R., Fergin P. et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study // *J Dermatolog Treat*. – 2003. – Vol. 14. – P. 99-106.
21. Boehncke W.H., Koeing K., Ruck A., Kauffman R., Sterry W. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma // *Acta Derm Venereol*. – 1994. – Vol. 74. – P. 201-205.
22. Lam M., Lee Y., Deng M., Hsia A.H., Morrissey K.A., Yan C., Azzizudin K., Oleinick N.L., McCormick T.S., Cooper K.D., Baron E.D. Photodynamic therapy with the silicon phthalocyanine pc 4 induces apoptosis in mycosis fungoides and sezary syndrome // *Adv Hematol*. – 2010. – Vol. 896161. doi: 10.1155/2010/896161
23. Rittenhouse-Diakun K., Van Leengoed H., Morgan J., Hryhorenko E., Paszkiewicz G., Whitaker J.E. et al. The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid (ALA) // *Photochem Photobiol*. – 1995. – Vol. 61. – P. 523-528.
24. Leibovici L., Shoenfeld N., Yehoshua H.A. et al. Activity of porphobilinogen deaminase in peripheral blood mononuclear cells of patients with metastatic cancer // *Cancer*. – 1988. – Vol. 62. – P. 2297-2300.
25. Lopez R.V., Lange N., Guy R., Bentley M.V. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters // *Adv Drug Del Rev*. – 2004. – Vol. 56. – P. 77-94.
26. Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial // *J Am Acad Dermatol*. – 2003. – Vol. 17. – P. 45-56.
27. Ammann R., Hunziker T.H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid // *J Am Acad Dermatol*. – 1995. – Vol. 33. – P. 541.
28. Díez-Recio E., Zambrano B., Alonso M.L., De Eusebio E., Martín M., Cuevas J., Jaén P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature // *Int J Dermatol*. – 2008. – Vol. 47. – P. 410-413. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03177.x>.
13. Horwitz S.M., Olsen E.A., Duvic M., Porcu P., Kim Y.H. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*, 2008, Vol. 6, pp.436-442.
14. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., Moskowitz A., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*, 2014, Vol. 70(2), pp. 223 - 240. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.033
15. Chiarion-Sileni V., Bononi A., Fornasa C.V., Soraru M., Alaibac M., Ferrazzi E. et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*, 2002, Vol. 95, pp. 569-575.
16. Kaufmann F., Kettelhack N., Hilty N., Kempf W. Unilesional plantar mycosis fungoides treated with topical photodynamic therapy - case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, Vol. 31(10), pp. 1633-1637. doi: 10.1111/jdv.14160.
17. Kim S.T., Kang D.Y., Kang J.S., Baek J.W., Jeon Y.S., Suh K.S. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*, 2012, Vol. 92(3), pp. 264-268. doi: 10.2340/00015555-1261
18. Rhodes L.E., de Rie M., Enstrom Y., Groves R., Morken T., Goulden V. et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol*, 2004, Vol. 140, pp. 17-23.
19. Fritsch C., Homey B., Stahl W., Lehmann P., Ruzicka T., Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol*, 1998, Vol. 68, pp. 218-221.
20. Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L., Nguyen R., Fergin P. et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat*, 2003, Vol. 14, pp. 99-106.
21. Boehncke W.H., Koeing K., Ruck A., Kauffman R., Sterry W. Sterry In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*, 1994, Vol. 74, pp. 201-205.
22. Lam M., Lee Y., Deng M., Hsia A.H., Morrissey K.A., Yan C., Azzizudin K., Oleinick N.L., McCormick T.S., Cooper K.D., Baron E.D. Baron Photodynamic therapy with the silicon phthalocyanine pc 4 induces apoptosis in mycosis fungoides and sezary syndrome. *Adv Hematol*, 2010, Vol. 896161. doi: 10.1155/2010/896161
23. Rittenhouse-Diakun K., Van Leengoed H., Morgan J., Hryhorenko E., Paszkiewicz G., Whitaker J.E. et al. The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid (ALA). *Photochem Photobiol*, 1995, Vol. 61, pp. 523-528.
24. Leibovici L., Shoenfeld N., Yehoshua H.A. et al. Activity of porphobilinogen deaminase in peripheral blood mononuclear cells of patients with metastatic cancer. *Cancer*, 1988, Vol. 62, pp. 2297-2300.
25. Lopez R.V., Lange N., Guy R., Bentley M.V. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. *Adv Drug Del Rev*, 2004, Vol. 56, pp. 77-94.
26. Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*, 2003, Vol. 17, pp. 45-56.
27. Ammann R., Hunziker T.H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol*, 1995, Vol. 33, pp. 541.
28. Díez-Recio E., Zambrano B., Alonso M.L., De Eusebio E., Martín M., Cuevas J., Jaén P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*, 2008, Vol. 47, pp. 410-413. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03177.x>.

29. Edstrom D.W., Portwit A., Ros A.M. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response // *Acta Derm Venereol.* – 2001. – Vol. 81. – P. 184-188.
30. Eich D., Eich H.T., Otte T.H., Ghilescu H.G., Stadler R. Photodynamische Therapie künftiger T-Zell-Lymphome in besonderer Lokalisation // *Hautarzt.* – 1999. – Vol. 50. – P. 109-114.
31. Svanberg K., Andersson T., Killander D., Wang I., Stenram U., Anderson-Engels S., Berg R., Johansson J., Svanberg S. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation // *Br J Dermatol.* – 1994. – Vol. 130. – P. 743-751.
32. Wolf P., Fink-Puches R., Cerroni L., Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after photosensitization with 5-aminolevulinic acid // *J Am Acad Dermatol.* – 1994. – Vol. 31. – P. 678-680.
33. Wang I., Bauer B., Anderson-Engels S. Photodynamic therapy utilising topical delta-aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periorcular skin // *Acta Ophthalmol Scand.* – 1999. – Vol. 77. – P. 182-188.
34. Orestein A., Haik J., Tamir J. et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application // *Dermatol Surg.* – 2000. – Vol. 26. – P. 765-769.
35. Markham T., Sheehan K., Collins P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for tumor-stage mycosis fungoides // *Br J Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – P. 1262.
36. Leman J.A., Dick D.C., Morton C.A. Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma // *Clin Exp Dermatol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 516-518.
37. Coors E.A., Von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 50. – P. 363-367. <http://dx.doi.org/10.1016/S0190>
38. Zane C., Venturini M., Sala R., Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma // *Photodermatol Photoinmunol Photomed.* – 2006. – Vol. 22. – P. 254-258.
39. Fernández-Guarino M., Harto A., Pérez-García B., Montull C., Jaén P. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results in 12 patients // *Actas dermosifilogr.* – 2010. – Vol. 9. – P. 785-791.
40. Quéreux G., Brocard A., Saint-Jean M., Peuvrel L., Knol A., Allix R., Khammari A., Renaut J., Dréno B. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol. 69(6). – P. 890-897. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.047.
41. Pileri A., Sgubbi P., Agostinelli C., Salvatore D.I., Vaccari S., Patrizi A. Photodynamic therapy: an option in mycosis fungoides // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2017. – Vol. 20. – P. 107-110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.004>
42. Hegyi J., Frey T., Arenberger P. Unilesional mycosis fungoides treated with photodynamic therapy. A case report // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* – 2008. – Vol. 17(2). – P. 75-78.
43. Jang M.S., Jang J.Y., Park J.B., Kang D.Y., Lee J.W., Lee T.G., Hwangbo H., Suh K.S. Erratum: Folliculotropic Mycosis Fungoides in 20 Korean Cases: Clinical and Histopathologic Features and Response to Ultraviolet A-1 and/or Photodynamic Therapy // *Ann Dermatol.* – 2018. – Vol. 30(4). – P. 510. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.510.
29. Edstrom D.W., Portwit A., Ros A.M. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol*, 2001, Vol. 81, pp. 184-188.
30. Eich D., Eich H.T., Otte T.H., Ghilescu H.G., Stadler R. Stadler Photodynamische Therapie künftiger T-Zell-Lymphome in besonderer Lokalisation. *Hautarzt*, 1999, Vol. 50, pp. 109-114.
31. Svanberg K., Andersson T., Killander D., Wang I., Stenram U., Anderson-Engels S., Berg R., Johansson J., Svanberg S. Svanberg Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol*, 1994, Vol. 130, pp. 743-751.
32. Wolf P., Fink-Puches R., Cerroni L., Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol*, 1994, Vol. 31, pp. 678-680.
33. Wang I., Bauer B., Anderson-Engels S. Anderson-Engels Photodynamic therapy utilising topical delta-aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periorcular skin. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999, Vol. 77, pp. 182-188.
34. Orestein A., Haik J., Tamir J. et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application. *Dermatol Surg*, 2000, Vol. 26, pp. 765-769.
35. Markham T., Sheehan K., Collins P. Collins Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for tumor-stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol*, 2001, Vol. 144, pp. 1262.
36. Leman J.A., Dick D.C., Morton C.A. Morton Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol*, 2002, Vol. 27, pp. 516-518.
37. Coors E.A., Von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 2004, Vol. 50, pp. 363-367. <http://dx.doi.org/10.1016/S0190>
38. Zane C., Venturini M., Sala R., Calzavara-Pinton P. Calzavara-Pinton Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoinmunol Photomed*, 2006, Vol. 22, pp. 254-258.
39. Fernández-Guarino M., Harto A., Pérez-García B., Montull C., Jaén P. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results in 12 patients. *Actas dermosifilogr*, 2010, Vol. 9, pp. 785-791.
40. Quéreux G., Brocard A., Saint-Jean M., Peuvrel L., Knol A., Allix R., Khammari A., Renaut J., Dréno B. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013, Vol. 69(6), pp. 890-897. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.047.
41. Pileri A., Sgubbi P., Agostinelli C., Salvatore D.I., Vaccari S., Patrizi A. Photodynamic therapy: an option in mycosis fungoides. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2017, Vol. 20, pp. 107-110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.004>
42. Hegyi J., Frey T., Arenberger P. Arenberger Unilesional mycosis fungoides treated with photodynamic therapy. A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2008, Vol. 17(2), pp. 75-78.
43. Jang M.S., Jang J.Y., Park J.B., Kang D.Y., Lee J.W., Lee T.G., Hwangbo H., Suh K.S. Erratum: Folliculotropic Mycosis Fungoides in 20 Korean Cases: Clinical and Histopathologic Features and Response to Ultraviolet A-1 and/or Photodynamic Therapy. *Ann Dermatol*, 2018, Vol. 30(4), pp. 510. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.510.

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 ингеннола (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 ингибатор мейбута (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 мебутат

Ингенола мебутат (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 четырех 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 утверждает, 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), ингеннола мебутата (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, ингеннола мебутатом, 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. Ceillely 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. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. (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. Ceillely 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. S39-48.
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., Thecu 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 Invest 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-aminolevulinico 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 Accademy 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. S39-48.
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., Thecu 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 Invest 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-aminolevulinico 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 Accademy 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-aminolevulinic 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 intrapatient 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 J.P. 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/benefits // 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., Sheikhbahaee 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., Gonçalves 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-Peñas P., Salmon R., et al. Consensus recommendations on the use of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate 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-aminolevulinic 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 intrapatient 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 J.P. 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/benefits. 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., Sheikhbahaee 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., Gonçalves 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-Peñas P., Salmon R., et al. Consensus recommendations on the use of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate 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.



ЖИВАЯ
ЭНЕРГИЯ
СВЕТА



ФОТОРАН е₆®

НОВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ Действующее вещество природного происхождения
- ✓ Быстрое накопление в патологической ткани – 1,5-3 часа
- ✓ Отсутствие аллергических реакций
- ✓ Длительное хранение без потери активности вещества – 3 года
- ✓ Отсутствие гепато и нефротоксичности, низкая фототоксичность
- ✓ Низкая стоимость

ПАРТНЁРЫ:



Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

Адыгейский республиканский онкологический диспансер

СККОД

ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

По вопросам
приобретения

+7 (495) 659-64-93
+7 (499) 726-26-98



ФОТОДИТАЗИН®

[fotoditazin]

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ХЛОРИНОВОГО РЯДА



«ФОТОДИТАЗИН®» гель — РУ № ФСР 2012/13043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий — РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| ✓ дерматология | ✓ офтальмология |
| ✓ гинекология | ✓ травматология и ортопедия |
| ✓ урология | ✓ комбустиология |
| ✓ торакальная хирургия | ✓ гнойная хирургия |
| ✓ стоматология | ✓ ангиология |
| ✓ нейрохирургия | |

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г. «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю „онкология“»

 www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф

ООО «БЕТА-ГРАНД»

123056, г. Москва, ул. Красина, д. 27, стр. 2
Тел.: +7 (499) 253-61-81, +7 (499) 250-40-00
E-mail: fotoditazin@mail.ru

