

83. Williams J.A., Pearson G.J., Colles M.J., Wilson M. The influence of the radiation power of modern light sources on the bactericidal properties of toluidine blue O photosensitizer against *Streptococcus mutans* // Caries. Res. 2003. 37. P. 190–193.
84. Williams J.A., Pearson G.J., Colles M.J., Wilson M. Photodynamic antimicrobial action of toluidine blue O dye in the collagen matrix and decayed dentin // Caries. Res. 2004. 38. P. 530–536.
85. Wolcott R.D., Ehrlich G.D. Biofilms and Chronic Infections // JAMA. 2008. V. 299. P. 2682.
86. Walters M.C. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V. 47. P. 317. Prince A.S. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. P. 1110.
- El-Azizi M. et al. // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2005. V. 4. P. 2.
87. Zanin I.C., Goncalves R.B., Junior A.B., Hope C.K., Pratten J. Photodynamic therapy for the treatment of cavities, the Susceptibility of biofilms *Streptococcus mutans* photodynamic therapy: an invitro study // J. Antimicrob. Chemother. 2005 Aug. 56 (2). P. 324–330.

Поступила в редакцию 02.06.2014 г.

Для контактов: Лозунова Елена Витальевна
E-mail: mmaelena@rambler.ru

УДК 61.616-035.1

Гейниц А.В., Дремова Е.Е.

Современные методы лечения кератозов кожи (обзор литературы)

Geynits A.V., Dremova E.E.

Modern techniques for treating skin keratoses (literature review)

ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

Себорейный и актинический кератозы кожи являются предраковыми образованиями кожи, что обуславливает необходимость лечения данного заболевания. В настоящее время существует множество методов лечения кератозов кожи (химические, фармакоиммунологические, физические и комбинированные). В обзоре представлены различные методы лечения, рассмотрены их эффективность и недостатки. *Ключевые слова:* себорейный кератоз, актинический кератоз, методы лечения.

Seborrheic keratosis and actinic keratosis of the skin are precancerous lesions on the skin. It means that they have to be treated. Currently, there are many techniques for this (chemical, pharmacoinmunological, physical, combined). The given review presents various curative approaches to treat this pathology, as well as it discusses their effectiveness and drawbacks. *Key words:* seborrheic keratosis, actinic keratosis, curative approaches.

Социальная значимость заболеваний кожи определяется высокой частотой распространенности этого заболевания среди населения. По данным П. Бакстона, различными дерматозами страдает более 20% людей, причем больные обращаются за медицинской помощью лишь в четверти случаев [1]. Анализ статистических данных последних лет указывает на рост заболеваемости населения злокачественными опухолями кожи, прежде всего плоскоклеточным и базально-клеточным раком кожи [9, 15, 18, 21, 32].

Ряд авторов пришел к выводу, что себорейный кератоз является источником развития базально-клеточного рака кожи и реже – плоскоклеточного [2, 12]. Общеизвестным является факт возможной трансформации актинического кератоза в плоскоклеточную карциному [39, 19, 34, 36, 43, 56, 62, 69]. Актинический кератоз может служить фактором риска развития не только плоскоклеточного рака кожи, но и базально-клеточного рака кожи и меланомы [22, 55, 58].

Кератозы кожи являются не только возможным фактором развития злокачественных образований, но и косметической проблемой. В настоящее время существует множество методик лечения кератозов кожи, которые

разделяются на химические, фармакоиммунологические, физические и комбинированные.

Химические методы лечения

5-фторурацил – аналог пиримидина, который тормозит синтез пиримидиновых нуклеотидов, действуя на тимидинсинтазу, является антиметаболитом урацила, блокирует синтез ДНК, путем образования структурно несовершенной РНК. Применяют 0,5- и 5% мази 5-фторурацила. Препарат наносят 2 раза в неделю в течение 2–4 нед. Недостатком данного метода лечения являются часто наблюдаемые выраженные воспалительные реакции, сухость кожи, зуд, жжение и иногда боли, образование эрозий и изъязвлений. Также пациенты вынуждены избегать пребывания на солнце, так как 5-фторурацил является фотосенсибилизатором. У 5–10% населения отмечается полиморфизм дигидропиримидин-дегидрогеназы, что ведет к недостатку этого фермента, который метаболизирует 5-фторурацил, что может привести к развитию токсического агранулоцитоза [48]. Эффективность метода – около 50%, рецидивы возникают в 55% случаев [45, 54].

Срединный и глубокий пилинг трихлоруксусной кислотой, высокопроцентными α -гидроксикислотами,

фенолом, хлоридом цинка вызывает удаление слоев эпидермиса и верхних слоев дермы. Восстановление эпидермиса происходит в течение 7 дней. Пилинг может быть альтернативной методикой при распространенных поверхностных кератозах в области лица. Эффективность метода составляет около 75%, частота рецидивов в течение года после лечения 25–30% [67].

30% Глицифоновая мазь (диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты) – противоопухолевое средство алкилирующего типа действия. Очистение кожи происходит после 7–12 аппликаций. Поверхностная эрозия, образовавшаяся после отторжения кератома, заживает в течение 8–10 дней [29]. Применение глицифоновой мази может быть методом выбора при локализации опухолей в областях, труднодоступных для хирургического лечения, при отказе или наличии противопоказаний к физическим методам лечения. Возможны побочные действия в виде гиперемии, отека, зуда, боли в месте нанесения, особенно в периорбитальной области.

Фармакоиммунологические методы лечения

Преимуществом фармакоиммунологических препаратов является возможность их использования для терапии множественных и распространенных очагов кератоза, а также для лечения еще клинически незаметных высыпаний. Кроме того, применение фармакоиммунологических препаратов исключает образования рубцов.

Имиквимод (5% крем) является специфическим агонистом рецепторов TLR-7, относится к классу модификаторов иммунного ответа [47]. Он первично связывает Toll-like-рецепторы антигенпрезентирующих клеток, что ведет к повышению уровня IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ и других цитокинов, являющихся индукторами воспалительного ответа. Данными свойствами объясняются противовирусное и противоопухолевое действия препарата [57, 71]. Крем наносят дважды в неделю с 3–4 дневными перерывами в течение 16 нед. Полное выздоровление достигается у 45–84% пациентов, частота рецидивов в течение года после терапии, около 10% [53, 68]. К недостаткам метода относят воспалительную реакцию, лежащую в основе действия препарата, которая может быть довольно выраженной и сопровождаться интенсивным покраснением, образованием корок, инфильтратов, эрозий, зудом, болями. Побочные эффекты отмечаются у 77,2% пациентов [53]. Также возможны системные побочные явления, такие как суставные, мышечные, головные боли, лихорадка.

Ретиноиды (этретинат, ацитретин, ретинальдегид, адапален) – дериваты витамина А, устраняют вызванный УФ-облучением дефицит витамина А в эпидермисе, обладают антиоксидантным эффектом [61, 66]. По различным данным, этретинат при местном применении эффективен в 82–85% случаев [59, 63]. В некоторых работах отмечается, что топические ретиноиды оказывают лишь незначительное позитивное терапевтическое и профилактическое влияние на кератоз, добиваясь лишь осветления очагов, но не их исчезновения [48, 50, 65]. Среди побочных явлений часто встречаются воспалительные реакции, развитие эрозий, чувство жжения, болевые ощущения.

Диклофенак (3% гель с добавлением 2,5% гиалуроновой кислоты) ингибирует ЦОГ-1 и -2. ЦОГ-2 играет

значительную роль в развитии кожных опухолей. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 отмечается в УФ-экспонированной коже и в очагах базально-клеточного рака. Диклофенак путем ингибирования ЦОГ-2 тормозит синтез простагландина E₂, который способствует развитию опухолей за счет торможения апоптоза, индукции ангиогенеза и иммуносупрессии [49]. Эффективность метода невысока, длительность терапии составляет не менее трех месяцев и полное излечение наблюдается лишь у 47% пациентов [60]. Из побочных действий отмечаются покраснение, сухость кожи, гипо- и парестезии, зуд, сенсibilизация.

Физические методы лечения

Криотерапия один из наиболее популярных методов лечения изолированных очагов кератоза [40, 75]. Однако не разработаны критерии в отношении частоты, длительности и интенсивности лечения. По данным R.M. Szeimies, двукратное криолечение привело к выздоровлению в 81% случаев при поверхностном актиническом кератозе, в 71% – при обычном [70]. Рецидивы в течение 1 года после лечения встречаются в 1,2–12% случаев [39]. При лечении себорейного кератоза полную регрессию отмечали у 87,2% пациентов, частичную – у 12,8% при повторном проведении криодеструкции продолжительностью 5 с. При 10 с экспозиции полная регрессия достигалась в 100% случаев [20]. К недостаткам метода относят болезненность, невозможность контролировать глубину воздействия, что может приводить к обморожению окружающих тканей, гипер- или чаще гипопигментации, образованию рубцов, также возможно присоединение вторичной инфекции в раннем послеоперационном периоде.

Электродесикация также широко распространена. Метод применяется для всех форм кератоза, при гиперкератотической форме позволяет получать материал для гистологического исследования. Существенным недостатком метода является возникновение объемного термического поражения ткани вокруг удаляемой зоны, что может привести к образованию грубого рубца.

Механическая дермабразия – метод, предусматривающий удаление эпидермиса до сосочкового слоя дермы механическим путем или способом «холодной стали». Воздействие быстро вращающейся проволочной щетки или алмазного диска, умело приложенное к охлажденной коже, считается эффективным в лечении многих патологических состояний [13, 37]. Успешно поддаются дермабразии и доброкачественные опухоли кожи. Все методики шлифовки кожи приводят к образованию раны поверхностных или средних слоев кожи.

Традиционное хирургическое удаление проводят в случае неэффективности предыдущих методов лечения, либо в случае подозрения на инвазивный рост, когда необходимо проведение гистологического исследования. Однако метод является более сложным при выполнении, а также при уходе за послеоперационной раной. Особенно это характерно для обильно васкуляризированных, рельефных участков лица, таких как ушная раковина, наружный нос.

Лазерное излучение. Метод лазерного хирургического лечения (лазероэксцизия) в настоящее время получил

широкое распространение в лечении себорейного керато-за и дерматокосметологической практике. Это объясняется относительной простотой и доступной стоимостью большинства лазерных манипуляций. Чаще всего для этих целей в нашей стране используют высокоэнергетические CO₂-лазеры «Ланцет» и «Яхрома-Мед» [3, 8, 24, 26, 27, 31].

Применение углекислотного лазера с постоянной волной ограничено большой продолжительностью импульса, вызывающей нежелательное термическое повреждение тканей и их последующее рубцевание [4, 5, 10, 14, 25, 64]. По мере развития лазерной технологии были разработаны высокоэнергетические лазерные хирургические аппараты (ЛХА), генерирующие более короткие импульсы, щадяще воздействующие на поверхность кожи. Ультракороткие импульсы оказались идеальными для удаления поверхностных опухолей кожи и ее шлифовки [35, 41, 42].

Для шлифовки кожи используют также эрбий: YAG-лазеры с длиной волны 2940 нм. Сейчас нередко для хирургии кожи предлагают применять ЛХА, сочетающие эрбиевые и углекислотные лазеры с целью одновременной абляции и коагуляции [51, 52, 74].

На сегодняшний день накоплен большой опыт использования различных лазерных хирургических аппаратов и представлены положительные и отрицательные стороны данного метода в лечении новообразований кожи [6, 7, 23, 30, 38, 44, 46].

Высокоинтенсивный CO₂-лазер используют как для лечения единичных очагов кератоза, так и при распространенном процессе. Его применение обеспечивает радикальность лечения и позволяет получить препарат для гистологической верификации диагноза. В суперимпульсном режиме лазерное излучение отличается высокой степенью концентрации энергии (20 мДж) в очень короткие импульсы длительностью 500 мкс, за счет изменения длительности паузы между импульсами частота импульсов может варьировать от 0,5 до 666 Гц. В этом режиме воздействие на биологические ткани проявляется в виде фотодинамической абляции и позволяет избегать характерных для лазерных ран обугливания и некроза тканей. Заживление очага происходит в течение 2–4 нед. Полное выздоровление достигается в 90–100% случаев, частота рецидивов составляет 10–15% для единичных высыпаний при наблюдении от 3 до 6 мес [72, 73]. Особенностью лазерных ран являются относительно раннее и активное формирование грануляционной ткани и улучшение микроциркуляции, рост микрососудов, что обеспечивает благоприятную трофику тканей и более быстрое завершение репаративных процессов. С помощью CO₂-лазера можно осуществлять точные оперативные вмешательства с высокой степенью абластичности. Последнее существенно в хирургическом лечении новообразований, дооперационная морфологическая верификация которых проблематична, что прежде всего относится к новообразованиям малых размеров (0,5–1 см). Лазер позволяет осуществлять радикальное оперативное лечение этих образований без предварительной цитоморфологической картины [16,

28]. Высокоэнергетическая лазерная хирургия является оптимальным методом лечения по 5 критериям оценки эффективности (частота возникновения рецидивов, сроки заживления послеоперационной раны, частота возникновения интраоперационных осложнений, частота возникновения послеоперационных осложнений, качество косметической послеоперационной реабилитации). Установлено 3-кратное снижение частоты рецидивирования доброкачественных эпителиальных новообразований кожи, 2-кратное снижение частоты рецидивирования факультативных прекарцинозов по сравнению с другими методами лечения. Отмечено достоверное сокращение сроков «ранней» эпителизации раневой поверхности по сравнению с другими методами инвазивной терапии. Также отмечено 2-кратное – для доброкачественных, 2,5-кратное – для условно доброкачественных эпителиальных новообразований кожи, сокращение частоты возникновения интраоперационных осложнений, более чем 2-кратное снижение частоты возникновения ранних и поздних послеоперационных осложнений. Наиболее наглядно преимущества лазерного лечения перед прочими методами инвазивной терапии проявились по 5-му критерию, о чем свидетельствуют неизменно высокозначимое увеличение частоты положительных оценок качества косметической реабилитации [17]. К преимуществам метода относятся также отсутствие необходимости специальной подготовки больных к операции, возможность проведения процедуры амбулаторно и однократно, отсутствие специфических противопоказаний к лечению, снижение риска интраоперационных осложнений, отсутствие специфических послеоперационных осложнений, простота ухода за послеоперационной раной, отсутствие ограничений для привычного образа жизни пациента.

Фракционный фототермолиз. Метод основан на формировании микроскопических колонн теплового повреждения (микротермальных лечебных зон – МЛЗ) в эпидермальном и дермальном слоях кожи. При этом ткани, окружающие эти участки, остаются неповрежденными, процесс репарации происходит быстрее, чем при использовании стандартных методик. Лечение методом ФФТ в течение 2–4 сеансов с 3–4-недельными интервалами приводит к снижению количества очагов поражения от 46 до 98% (в среднем 72%) через 1 и 3 мес после курса лечения. Однако через 6 мес количество очагов в ряде случаев несколько увеличивается за счет торпидных и рецидивирующих очагов кератоза. Эффективно удаляются поверхностные кератомы. Преимуществом метода является практически полное отсутствие побочных эффектов [11].

Комбинированные методы лечения

Фотодинамическая терапия обладает высокой эффективностью и позволяет достигать отличных косметических результатов. Метод заключается в фотосенсибилизации очагов 5-аминолевулиновой кислотой с последующим (через 14–18 ч) облучением лучами видимого, чаще всего красного, спектра. Диспластические клетки аккумулируют 5-аминолевулиновую кислоту более активно, чем здоровые, и индуцируют синтез фо-

тосенсибилизатора протопорфирина IX. Последующее облучение вызывает цитотоксические и цитостатические процессы в пораженных клетках за счет образования активированных форм кислорода: синглетного и супероксидного радикала, оказывающих хеомодифицирующее воздействие на мембраны опухолевых клеток и повреждающее действие на сосуды. Глубина проникновения лучей 3–4 мм. Полное выздоровление наблюдают в 70–78% случаев после однократного лечения, в 90% – после 2 облучений и более [70]. Данный метод больше всего подходит для лечения кератоза кожи без гиперкератоза. К недостаткам метода относят болезненность во время облучения, развитие выраженной местной реакции в виде гиперемии, зуда, инфильтрата и возможность образования корок и эрозий.

Применение лазеров позволило повысить качество лечения пациентов с кератозами кожи, однако для этого метода лечения не сформулированы общие принципы подхода к терапии, частные дифференцированные методики выполнения процедуры, включающие мощность и параметры излучения. В связи с высокой распространенностью и частой локализацией очагов кератоза кожи в косметически значимых зонах, существует необходимость разработки более эффективных и, вместе с тем, менее травматичных методик лечения, позволяющих достичь радикального удаления очага без ущерба для косметического результата.

Литература

1. Бакстон П.К. Дерматология. М.: Бином, 2006. 176 с.
2. Беренбейн Б.А. Себорейная бородавка (вопросы клиники, патогенеза, морфологии и терапии) // Вест. дерматол. и венерол. 1985. № 1. С. 74–79.
3. Богатов В.В. Лазеры в челюстно-лицевой и пластической хирургии // Стоматология. 2009. № 5. С. 37–39.
4. Богатов В.В., Соловьев В.А. Патоморфологические изменения в тканях при работе с углекислотным скальпелем // Сб. науч. тр.: Совр. методы диагност. и леч. основных стоматол. забол. Тверь, 1999. С. 9–11.
5. Богатов В.В., Соловьев В.А. Репаративная регенерация лазерных ран челюстно-лицевой области // Сб. науч. тр.: Пробл. регенерац. в экспер. и клин. Тверь, 1999. С. 77–80.
6. Богатов В.В., Горлова Н.В. Применение малогабаритной лазерной установки «Diolase ST» в амбулаторной стоматологической хирургической практике // Маэстро стоматол. 2002. № 2 (7). С. 119–120.
7. Богатов В.В. Углекислотный лазер в лечении больных базально-клеточным раком лица // Стоматол. 2009. № 5. С. 74–75.
8. Вагонян С.Я. и др. Применение лазерной терапии в лечении онкологических больных // Паллиат. мед. и реабил. 1997. № 3. С. 20–21.
9. Варданын К.Л. и др. Конфокальная сканирующая лазерная микроскопия – современный неинвазивный метод оценки морфофункционального состояния кожи // Рос. журн. кожных и венер. болезней. 2009. № 1. С. 45–48.
10. Галанкин В.Н., Боцманов К.В. О путях заживления ран, нанесенных углекислотным лазером // Арх. патол. 1984. Т. 46. № 9. С. 48–56.
11. Гайдаш Н.В., Цыганкова Н.А., Карасев Е.А. К вопросу об эффективности лечения актинического кератоза с использованием метода фракционного фототермолиза // Военно-мед. журн. 2010. № 12. С. 57.
12. Гилев А.В. Лечение глицифоновой мазью базально-клеточного рака кожи, индуцированного радиационным излучением // Вопр. онкол. 1999. Т. 45. № 4. С. 450–451.
13. Глубокова И.Б. Профилактика и лечение местных инфекционных осложнений после операции дермабразия: Автореф. дис. ... канд. мед. н. М., 2002. 205 с.
14. Джанаева У.Р. Клинико-морфологическое обоснование применения CO₂-лазера при лечении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ: Автореф. дис. ... канд. мед. н. М., 2000. 133 с.
15. Ежова М.Н. Базалиома кожи // Пос. для врачей. М., 2003. 112 с.
16. Калиш Ю.И. и др. Применение лазеров в амбулаторной хирургии. Ташкент, 1997. 86 с.
17. Ключарева С.В. Эпителиальные новообразования и факультативные прекарциномы кожи: эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика и лечение высокоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дис. ... канд. мед. н. СПб. 2007. 381 с.
18. Кожные и венерические болезни. Рук. для врачей, 2-е изд., перераб. и доп., Т. 2 / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. 880 с.
19. Кудрина М.И. Рак кожи и предраковые дерматозы // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 1999. № 6. С. 12–24.
20. Ламоткин И.А., Малиновский Н.А. О клинике и лечении себорейного кератоза // Военн.-мед. журн. 2010. № 2. С. 72.
21. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Прак. онкол. 2001. № 4. С. 3–11.
22. Молочков В.А., Шабалин В.Н. и др. Руководство по геронтологической дерматологии. М.: МОНИКИ, 2005. С. 40–72.
23. Овсянников В.А. Безопасность лазерной терапии с точки зрения энергетической теории возникновения раковых заболеваний // Лазерная медицина. 2004. № 1–2. С. 76–85.
24. Плетнев С.Д., Карпенко М.О., Семенов О.Г. Перспективы применения газовых лазеров в хирургии // Хирургия. 1983. № 3. С. 19–21.
25. Плетнев С.Д., Абдуразаков М.Ш. Сравнительная характеристика операций, произведенных при помощи луча лазера, электроножа и хирургического скальпеля в эксперименте // Экспер. хирург. и анестез. 1976. № 5. С. 4–6.
26. Прохончуков А.А., Васильев К.В., Самородов В.Г. Лазерная техника новых поколений и авторские патентованные методики лечения стоматологических заболеваний // Стоматол. 2001. № 5. С. 57–59.
27. Рисованный С.И., Рисованная О.Н. CO₂-лазеры в стоматологии // Стоматол. для всех. 2000. № 1. С. 17–20.
28. Скобелкин О.К. и др. Применение лазерных хирургических аппаратов «Ланцет» в медицинской практике. М., 2000.
29. Студенцова И.А., Романов В.И., Гараев Р.С. Опыт применения глицифоновой мази при раке и предраковых заболеваниях кожи // Вопр. онкол. 1999. Т. 45. № 4. С. 448–449.
30. Хамулло Г.В. и др. Морфофункциональные аспекты заживления ран кожи в условиях стимуляции // Морфология. 1996. Т. 109. № 2. С. 101.
31. Шаргородский А.Г., Прохончуков А.А., Жижина Н.А. Лазеры в стоматологии. М.: Медицина, 1986. 176 с.
32. Akasaka T. Two cases of basal cell carcinoma arising in seborrheic keratosis // J. Dermatol. 1997. Vol. 24. № 5. P. 322–327.
33. Alam M. Actinic keratosis: prevalence, pathogenesis, presentation and prevention // Adv. Stud. Med. 2006. Vol. 6. № 8. P. 787–790.
34. Alexiades-Armenakas M., Geronemus R.G. Laser-Mediated Photodynamic therapy of Actinic keratosis // Arch. Dermatol. 2003. Vol. 139. P. 1313–1320.
35. Alster T.S. Complete elimination of large cafe-au-lait birthmarks by the 510 nm pulsed dye laser // Plast. Reconstr. Surg. 1995. Vol. 96. P. 1660–1664.
36. Avril M., Auperin A., Margulis A. et al. Basal cell carcinoma of the face surgery or radiotherapy? Results of randomized study // J. Cancer. 1997. Vol. 76. P. 100–106.
37. Baker T.M. Dermabrasion as a complement to aesthetic surgery // Clin. Plast. Surg. 1998. Vol. 25. P. 81–88.
38. Chavon J.P. Laser, chirurgic et microchirurgic. Principes et applications // La Revue de medicine. 1981. Vol. 23. № 8. P. 1403–1407.
39. Chiarello S.E. Cryopeeling (Extensive Cryosurgery) for treatment of Actinic keratosis // Dermatol. Surg. 2000. Vol. 26. P. 728–732.

40. *Dinehart S.M.* The treatment of actinic keratoses // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. Vol. 42. P. 25–28.
41. *Fitzpatrick R.E.* Pulsed carbon dioxide laser trichloroacetic acid, Baker-Gordon phenol, and dermabrasion: a comparative clinical and histologic study of cutaneous resurfacing in a porcine model // *Arch. Dermatol.* 1996. Vol. 132. P. 469–471.
42. *Fitzpatrick R.E.* The ultrapulse CO₂-laser: selective photothermolysis of epidermal tumors // *Lasers Surg. Med. Suppl.* 1993. Vol. 5. P. 56.
43. *Glogau R.G.* The risk of progression to invasive disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. Vol. 42. P. 23–24.
44. *Grossman P.H., Grossman A.R.* Treatment of thermal injuries from CO₂-laser resurfacing // *Plast. Reconstr. Surg.* 2002. Vol. 109. № 4. P. 1435–1442.
45. *Gupta A.K.* The management of actinic keratosis in the United States with topical fluorouracil: a pharmoeconomic evaluation // *Cutis.* 2002. Vol. 70. P. 30–36.
46. *Hafner C., Vogt T.* Seborrhic keratosis // *J. Dtsh. Dermatol. Gesellschaft.* Vol. 6. № 8. 2008. P. 664–667.
47. *Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O. et al.* Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR 7. My D88-dependent signaling pathway // *Nat. Immunol.* 2002. Vol. 3. P. 196–200.
48. *Humphreys T.R., Werth V., Dzubow L., Kligman A.* Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996. Vol. 34. P. 638–644.
49. *Jung Y.J., Isaacs J.S., Lee S. et al.* IL-1beta-mediated up-regulation of HIF-1α via an NFκB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. P. 2115–2117.
50. *Kang S., Goldfab M.T., Weiss J.S., Metz R.D. et al.* Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratosis and lentigines: a randomized trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. Vol. 49. P. 83.
51. *Khatir K., Ross E., Grevelink J.* Comparison of erbium: YAG and CO₂-lasers in skin resurfacing // *Lasers Surg. Med.* 1997. Vol. 9. P. 37.
52. *Kaplan J., Partiente R., Baiani G.* Carbon dioxide laser in head and neck surgery // *Am. J. Surgery.* 1974. Vol. 128. № 4. P. 543–544.
53. *Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D. et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004. Vol. 50. P. 714–721.
54. *Levy S., Furst K., Chern W.* Comparison of the Skin Permeation of Three Topical 0.5% Fluorouracil Formulations with than of a 5% formulation // *Clin. Therapeutics.* 2001. Vol. 23. P. 901–907.
55. *Lookingbill D.P., Lookingbill G.L., Leppard B.* Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in an outreach skin care program // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995. Vol. 32. P. 653–658.
56. *Marks R., Foley P., Goodman G. et al.* Spontaneous remission of solar keratosis: The case for conservative management // *Br. J. Dermatol.* 1986. Vol. 115. P. 649–655.
57. *Miller R., Gerster J., Owens M. et al.* Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug // *J. Immunopharmacol.* 1999. Vol. 21. P. 1–14.
58. *Miller S.J., Moresi J.M.* Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma / In: *Dermatology* / Ed. J.L. Bologhia, J.L. Jorizzo, R.P. Rapini et al. Edinburgh: Moscow, 2003. P. 1677–1696.
59. *Moriarty M., Dunn J., Darragh A. et al.* Etreinate treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study // *Lancet.* 1982. Vol. 13. P. 364–365.
60. *Rivers J.K., Arlette J., Shear N. et al.* Topical treatment of actinic keratosis with 3,0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel // *Brit. J. Dermatol.* 2002. Vol. 146. P. 94–100.
61. *Sachsenberg-Studer E.M.* Tolerance of topical retinaldehyde in humans // *Dermatol.* 1999. Vol. 199. P. 61–63.
62. *Salasche S.J.* Epidemiology of actinic keratosis and squamous cell carcinoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. Vol. 42. P. 4–7.
63. *Sander C.A., Pfeiffer C., Kligman A.M., Plewig G.* Chemotherapy for disseminated actinic keratosis with 5-fluorouracil and isotretinoin // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997. Vol. 36. P. 236–238.
64. *Sinha U.K., Gallagher L.A.* Effects of steel scalpel, ultrasonic scalpel, CO₂-laser, and monopolar and bipolar electrosurgery on wound healing in guinea pig oral mucosa // *Laryngoscope.* 2003. Vol. 113. № 2. P. 228–236.
65. *Smit J.V., de Sevaux R.G., Blokx W.A. et al.* Acitretin treatment in (pre) malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004. Vol. 59. P. 189–196.
66. *Sorg O., Tran C., Saujat J.H.* Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress // *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2001. Vol. 14. P. 363–372.
67. *Stone P.A.* The use of modified phenol for chemical face peeling // *Clin. Plast. Surg.* 1998. Vol. 25. P. 21–44.
68. *Stocrefeth E., Meyer T., Benninghoff B. et al.* A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses // *Arch. Dermatol.* 2002. Vol. 138. P. 1498–1502.
69. *Subrt P., Jorizzo J. et al.* Spreading pigmentic actinic keratosis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983. Vol. 8. № 1. P. 63–67.
70. *Szeimies R.M., Karver S., Radakovic-Fijam S. et al.* Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 47. P. 258–262.
71. *Vun Y., De'Ambrosio B., Spelman L. et al.* Seborrhic keratosis and malignancy: collision tumor or malignant transformation? // *Australas J. Dermatol.* 2006. Vol. 47. № 2. P. 106–108.
72. *Wollina U., Konrad H., Karamfilov T.* Treatment of common warts and actinic keratosis by Er:YAG laser // *J. Cutan. Laser Ther.* 2001. Vol. 3. P. 63–66.
73. *Yu T.C., Rahman Z., Ross B.S.* Actinic keratosis-surgical and physical therapeutic modalities // *Cutis.* 2003. Vol. 71. P. 381–384.
74. *Zelickson B.D., Mehregan D., Zarrin A.* Clinical, histological, and ultrastructural evaluation of tattoos treated with three laser systems // *Lasers Surg. Med. Suppl.* 1994. Vol. 15. P. 364–372.
75. *Zouboulis Ch. C.* Principles of cutaneous cryosurgery: An. update // *Dermatology.* 1999. P. 111–117.

Поступила в редакцию 09.10.2014 г.

Для контактов: Дремова Екатерина Егоровна
E-mail: ryzia@list.ru