

*На правах рукописи*

**БЕЛОВА ЛЮБОВЬ АНАТОЛЬЕВНА**

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ПОВЕРХНОСТНОЙ И  
НОДУЛЯРНОЙ БАЗАЛИОМЫ КОЖИ**

Специальность: 14.01.10 – кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»

**Научный руководитель:**

**Молочков Антон Владимирович** - доктор медицинских наук., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**Научный консультант:**

**Хлебникова Альбина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**Официальные оппоненты:**

**Корсунская Ирина Марковна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук» (14.01.10 – кожные и венерические болезни)

**Хисматуллина Зарема Римовна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (14.01.10 – кожные и венерические болезни)

**Ведущая организация:**

ГБУЗ г.Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится 23 июня 2021 г. в 15 часов на заседании Диссертационного совета ПДС 0300.002 на базе РУДН, по адресу: ФГБОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.8/2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России на сайте <http://dissovet.rudn.ru>  
Автореферат разослан 21 мая 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета ПДС 0300.002:

Кандидат медицинских наук, доцент

Баткаева Н.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Базалиома (син. Базальноклеточный рак – БКР) является наиболее частой злокачественной опухолью кожи, заболеваемость которой растет во всем мире. В Австралии отмечается наибольшая заболеваемость БКР с приростом от 1 до 2% в год, за которой следуют США и Европа [Abbas M. с соавт., 2017, Ferlay J. с соавт., 2018, Ciężyńska M. с соавт., 2018]. Так, в Европе самая низкая заболеваемость регистрировалась в Финляндии (49 случаев на 100000 населения), самая высокая - в Уэльсе (112 случаев на 100000 населения) [Krickler A. с соавт., 2017]. В России не ведется отдельного учета заболеваемости базалиомой. Показатель заболеваемости (не стандартизованный) всеми немеланомными злокачественными эпителиальными опухолями кожи, зарегистрированными лечебными учреждениями в 2018 году, составил 37,71 случай на 100 000 населения для обоих полов (12,5% среди злокачественных новообразований) и занял первое место в структуре онкологической заболеваемости [Каприн А. Д. с соавт., 2019]. Прирост заболеваемости немеланомным раком кожи на 27,15% у мужчин и на 32,84% у женщин регистрировали с 2008 по 2018 гг. [Каприн А. Д. с соавт., 2019].

Этиология базалиомы до сих пор не ясна, но, по-видимому, имеет многофакторное происхождение, возникающее в результате взаимодействия как эндогенных, так и экзогенных факторов. К факторам риска относят возраст старше 60 лет, фенотипические признаки (светлая кожа (фототип I-II), светлые / рыжие волосы, светлый цвет глаз (голубой, серый, зеленый), склонность к солнечным ожогам и неспособность к загару) [Krickler A с соавт., 2017, Cameron M. с соавт., 2019]. Наследственная предрасположенность к развитию опухолей кожи прослеживалась у 28% больных, при этом более чем в 3/4 случаев онкологическую патологию выявляли среди родственников I степени родства [Costache M. с соавт., 2018]. Экзогенными факторами риска развития базалиомы являются ультрафиолетовое, радиоактивное и рентгеновское излучение, воздействие на кожу неорганических соединений мышьяка [Hasche D. с соавт., 2017]. Риск развития рака кожи увеличивается при хронической иммуносупрессии, которая возникает при приеме цитостатиков или иммуносупрессантов [Cameron M. с соавт., 2019]. Полагают, что под воздействием внешних факторов возникают мутации генов - элементов внутриклеточного сигнального пути Hedgehog, таких как PTCH1 и Smo, а также белка TP53 – супрессора опухолевого роста, которые индуцируют развитие базалиомы [Lupu M., 2016; Koelblinger P., Lang R., 2018].

Изучение факторов риска развития базалиомы проводили в различных регионах мира: в Европе, Австралии, Северной и Южной Америке, Азии [Walther U., 2004; Dessinioti C., 2011; Gon A., 2011; Kaskel P., 2015; Krickler A., 2017]. Многие факторы совпадали, другие имели противоположное значение, третьи были специфичны для определенных стран. Подобное разнообразие обусловлено генетическими особенностями популяции и вариабельностью средовых условий. В следствие чего, не представляется возможным перенесение факторов одного региона на

другой, что диктует необходимость изучения их для конкретных географических условий. Полученные знания позволят выявлять лиц с высоким риском развития опухоли и формировать группы для проведения профилактических осмотров, в результате которых повышается выявляемость заболевания на более ранних этапах развития.

Для диагностики базалиомы используют разные методы, но «золотым стандартом» остается гистологическое исследование. Его использование не всегда целесообразно, особенно у пациентов с множественными очагами или при локализации опухоли в косметически значимых участках, в частности на лице. В силу чего, все большее распространение приобретают неинвазивные методы диагностики, к которым относится высокочастотное ультразвуковое сканирование (УЗС) [Hayashi K., 2014; Enache A.O. с соавт., 2019]. Высокочастотный УЗС обеспечивает высокую разрешающую способность, что позволяет визуализировать эпидермис, дерму, подкожную жировую клетчатку, сосуды и объемные образования [Agabalyan N. A., 2017; Dinnes J. с соавт., 2018]. УЗС базалиомы дает возможность изучать структуру, контуры и размеры образования, расположение относительно окружающих тканей [Dinnes J. с соавт., 2018; Wang S.-Q с соавт., 2019]. Важное значение имеет определение глубины распространения опухоли, поскольку этот показатель влияет на выбор метода лечения [Kučinskiene V. С соавт., 2014; Ballester-Sanchez R. С соавт., 2015]. Было установлено, что эффективность фотодинамической терапии свыше 95% наблюдалась при глубине распространения базалиомы до 0,7мм, а 100% излеченность кремом 5% имиквимода – в случаях толщины опухоли  $\leq 0,4$  мм [McKay K.M. с соавт., 2013; Bichakjian C.K. с соавт., 2016]. Хирургическая эксцизия предпочтительна при толщине опухоли более 2 мм [Bichakjian C.K. с соавт., 2016]. Для визуализации базалиомы кожи чаще всего эффективно используются датчики с частотой генерации импульсов 20-100 МГц [Bhatt K.D. с соавт., 2017]. Однако сообщалось и о низкой чувствительности (32%) и прогностической ценности (47%) высокочастотного УЗС с датчиками 20-50 МГц [Ballester-Sanchez R. С соавт., 2015]. Учитывая противоречивый характер сообщений о диагностической ценности высокочастотного УЗС при базалиоме, представляется актуальным и целесообразным продолжить ее изучение, применяя датчики различной разрешающей способности.

Механизм эпителиально-мезенхимального перехода, в результате которого опухолевая клетка теряет адгезивные свойства, отделяется от эпителиального пласта и может свободно перемещаться, обеспечивает инвазивный рост опухоли и способность к метастазированию [Pozzi A., Yurchenco P. D., Iozzo R. V., 2017]. Этот процесс тесно взаимосвязан с разрушением базальной мембраны, в результате деградации основных ее компонентов - коллагена IV типа и ламинина [Sekiguchi R., Yamada K.M., 2018]. В аденокарциноме поджелудочной железы, плоскоклеточном раке полости рта, меланоме по инвазивному фронту опухоли наблюдали разрушение базальной мембраны [Mylonas C.C., Lazaris A.C., 2014; Koikawa K. с соавт., 2018]. Значительные нарушения ее целостности были отмечены при снижении уровня дифференцировки плоскоклеточного рака полости

рта [Agarwal P. соавт., 2013]. При колоректальном раке полное разрушение базальной мембраны ассоциировалось с низкой степенью дифференцировки, высокой метастатической активностью и плохим прогнозом выживаемости пациентов [Koikawa K. с соавт., 2018].

Прогрессия эпидермальной дисплазии полости рта в рак *in situ* и инвазивную карциному, болезни Бовена в плоскоклеточный рак кожи, высокодифференцированного плоскоклеточного рака в низкодифференцированный сопровождалась разрушением коллагена IV типа [Fang M. с соавт., 2014; Hirakawa Y. с соавт., 2019]. Нарушения экспрессии последнего различной степени выраженности отмечали в базалиоме, при этом характер нарушений был ассоциирован с морфологическим типом. Полную сохранность экспрессии наблюдали при поверхностном мультицентрическом, а ее исчезновение в 43% случаев - при инфильтративном [Чупров И. Н., 2009]. В отличие от других опухолей, в которых находили корреляцию между характером экспрессии коллагена IV типа и клинико-морфологическими показателями, в базалиоме подобной корреляции с клиническими признаками (размер, темп роста, частота и быстрота развития рецидива, наличие изъязвления) не отмечали [Чупров И. Н., 2009, Кио К.У с соавт., 2017]. В то же время мы не встретили в доступной литературе исследований, посвященных изучению взаимосвязи экспрессии коллагена IV типа с глубиной распространения базалиомы, хотя установление данной корреляции весьма важно для понимания этапов инвазивного роста опухоли, что обязательно должно учитываться при выборе лечебной тактики.

#### **Цель исследования**

Разработка алгоритма диагностики поверхностной и нодулярной базалиомы кожи на основании изучения ультрасонографических и морфологических характеристик и факторов, ассоциированных с опухолью.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить факторы, ассоциированные с солитарной и множественной базалиомой, у жителей Московского региона;
2. Изучить ультрасонографические признаки поверхностной и нодулярной формы базалиомы;
3. Изучить информативность ультразвукового сканирования с преобразователями 30 МГц и 75 МГц для определения глубины распространения базалиомы на основании сравнения данных, полученных при ультрасонографическом и морфологическом исследовании;
4. Изучить особенности экспрессии коллагена IV типа в различных морфологических типах базалиомы кожи и сопоставить их с глубиной распространения

#### **Научная новизна:**

1. Впервые выявлены факторы, ассоциированные с солитарной и множественной базалиомой кожи у жителей Московского региона;
2. Установлены различия ультрасонографической картины поверхностной и нодулярной формы базалиомы кожи; показана специфичность

- точечных гиперэхогенных включений внутри гипоэхогенных зон для нодулярной формы;
3. Впервые на основании сопоставления данных морфологического и ультрасонографического исследований показана переменная информативность последнего при определении глубины распространения базалиомы кожи в зависимости от частоты ультразвукового преобразователя; впервые показано, что для базалиомы толщиной более 1 мм информативны данные, полученные с помощью преобразователя 30 МГц, для базалиомы толщиной менее 1 мм – 75 МГц;
  4. Впервые показана корреляция характера экспрессии коллагена IV типа с глубиной распространения базалиомы кожи; впервые установлено пороговое значение глубины распространения, при котором выявляется исключительно линейный непрерывный тип экспрессии.

### **Практическая значимость:**

Выявление факторов, ассоциированных с солитарной и множественной базалиомой, у жителей Московского региона позволяет определять круг лиц с повышенным риском развития опухоли, которым необходимо тщательное периодическое обследование с целью раннего выявления новообразования.

Расширены представления о возможностях высокочастотной ультрасонографии в диагностике базалиомы кожи. Определены ультрасонографические признаки поверхностной и нодулярной формы. Разработан алгоритм использования ультразвуковых преобразователей 30 МГц и 75 МГц при ультрасонографическом исследовании базалиомы. Обоснована необходимость использования преобразователя 30 МГц для базалиомы толщиной более 1 мм и преобразователя 75 МГц для базалиомы толщиной менее 1 мм.

Установлено пороговое значение глубины распространения базалиомы кожи  $\leq 0,8$  мм, при котором сохраняется целостность базальной мембраны

### **Положения выносимые на защиту:**

1. Установлены факторы ассоциированные с базалиомой у жителей Московского региона. Заболевание чаще всего выявлялось у лиц, имеющих I фототип кожи (ОШ=5,33), имеющих признаки солнечного повреждения кожи (актинический кератоз (ОШ=42,66), рубцы после УФИ (ОШ=21,17), лейкодерму (ОШ=9,86), ромбовидные морщины шеи (ОШ=8,11), атрофию кожи после УФИ (ОШ=5,96), эритему, как реакцию кожи после УФИ (ОШ=4,94), актинический эластоз (ОШ=4,1), солнечный хейлит ( $p < 0,01$ ), отягощенную наследственность по онкологическим заболеваниям кожи (ОШ=20,32), родственников первой линии родства с базалиомой (ОШ=12,57), рак кожи в анамнезе ( $p < 0,01$ ), указание на проведение лучевой терапии по поводу базалиомы или опухоли внутренних органов (ОШ=6,69). С солитарной базалиомой ассоциировалось проживание в регионах с радиационным загрязнением (ОШ=2,33). Множественная базалиома значимо

чаще развивалась у лиц, имевших I фототип (ОШ=7,62), профессиональные вредности (ОШ=3,27), такие как ионизирующее излучение (ОШ=4,16), системное и местное воздействие химических канцерогенов (ОШ=3,16), ромбовидные морщины (ОШ=18,88), лейкодерму (ОШ=15,36), пойкилодермию ( $p < 0,05$ ).

2. Ультрасонографическая картина базалиомы кожи характеризуется наличием гипоэхогенных очагов в дерме. При поверхностной базалиоме они имеют однородную структуру, продолговатые контуры и четкие границы; при нодулярной - округлые или овальные очертания с четкими латеральными и нижними границами, диффузно-неоднородную структуру за счет наличия точечных гиперэхогенных включений. Среднее значение глубины распространения поверхностной и нодулярной базалиомы составляет  $556,3 \pm 193,2$  мкм и  $2439,7 \pm 951,3$  мкм соответственно ( $p < 0,001$ ).
3. Высокая корреляция ( $p < 0,001$ ) глубины распространения базалиом толщиной  $\leq 1$  мм при морфологическом исследовании и ультразвуковом сканировании отмечалась при использовании датчика 75 МГц; при использовании датчика 30 МГц корреляция была слабая ( $p = 0,453$ ). При базалиомах толщиной  $> 1$  мм высокая корреляция ( $p < 0,001$ ) глубины распространения опухоли при морфологическом и ультразвуковом исследовании наблюдается при сканировании датчиком 30 МГц; датчик 75 МГц не визуализирует границы подобных опухолей.
4. Морфологические типы базалиомы кожи характеризуются переменным характером экспрессии коллагена IV типа. Поверхностный мультицентрический тип отличается линейным непрерывным типом экспрессии ( $p < 0,0083$ ), инфильтративный и микронодулярный – отсутствием экспрессии ( $p \leq 0,001$ ). При солидном типе возможно сочетание линейного прерывистого характера экспрессии с ее отсутствием. Характер экспрессии коллагена IV типа коррелировал с глубиной распространения базалиомы. Исключительно линейный непрерывный тип экспрессии коллагена IV типа встречался в базалиомах глубиной  $\leq 0,8$  мм.

**Внедрение:** Результаты работы внедрены в практику отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

**Личный вклад.** Автор диссертационной работы лично провела обследование всех пациентов, которые вошли в данную работу. Лично проводила опрос по специальной анкете-опроснику, и заполняла соответствующие пункты анкеты на каждого пациента, проводила фотодокументацию клинических данных, проводила забор биопсийного материала для дальнейшего иммуногистохимического исследования. Автор самостоятельно оценивала результаты исследований, провела статистический анализ полученных результатов.

**Апробация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены на X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (Москва, 2018), 27 European Academy Dermatology Venereology Congress (Paris, France, 2018), Московском обществе дерматовенерологов (Москва, 2020), XIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2020 (Москва, 2020).

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 2 – в научных изданиях, индексируемых в SCOPUS, 2 - в рецензируемых научных изданиях, входящих в список научных изданий РУДН.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Кожные и венерические болезни – раздел медицины, изучающий этиологию, патогенез, факторы риска, диагностику, лечение и профилактику дерматозов и инфекций, передающихся половым путем. Областями исследования являются: изучение особенностей клинической картины, совершенствование схем диагностики, лечения, профилактики кожных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем, а также анализ эпидемиологической составляющей этих заболеваний.

#### **Структура диссертации**

Работа построена по классическому плану, изложена на 149 страницах машинописного текста. Том 1 состоит из введения, обзора литературы, раздела «материалы и методы», 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Том 2 содержит приложения. Диссертация имеет 24 таблицы, иллюстрирована 21 рисунком. Список литературы содержит 176 источников, из них 12 отечественных и 164 зарубежных авторов. Приложение содержит 657 таблиц.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование было проведено на основании анкетирования и осмотра 299 лиц, проживающих в Москве и Московской области. Лица, вошедшие в исследование, были разделены на две группы. Первая группа – 169 лиц страдающих базалиомой кожи, возраст которых варьировал от 25 до 86 лет, средний возраст составил  $67,01 \pm 10,6$  лет, гендерный состав - 57 мужчин (33,7%) и 112 женщин (66,2%). Солитарная базалиома была у 122 (72,1%) пациентов, среди которых было 90 (73,8%) женщин и 32 (26,2%) мужчин, давность заболевания варьировала от 6 месяцев до 27 лет (средняя  $3,37 \pm 3,9$  лет). Множественная базалиома была у 47 (27,9%) пациентов. среди которых было 24 мужчин (51%) и 23 (49%) женщины, давность заболевания варьировала от 1 года до 28 лет (средняя  $6,6 \pm 7,03$  лет). Количество очагов у одного пациента было различным (от 2 до 8). Всего было выявлено 163 очага.

Солитарная базалиома в 102 (83,4%) случаях локализовалась в области головы и шеи, в 13 (10,6%) – в области туловища, в 6 (4,9%) – в области верхних



конечностей, в 1(0,9%) – нижних конечностей. У пациентов с множественной базалиомой очаги локализовались на коже головы и шеи - 85 (52,1%) базалиом, на коже туловища – 52 (31,9%), на коже верхних конечностей – 16 (9,8%), нижних конечностей – 10 (6,2%).

Вторая группа (группа контроля) - 130 лиц, обратившихся на прием к терапевту, возраст их варьировал от 50 до 84 лет, средний возраст  $61,64 \pm 7,8$  лет, гендерный состав - 32 мужчин (24,6%) и 98 женщин (75,4%).

Ультрасонографическое исследование было проведено 47 больным, 31 женщина и 16 мужчин, в возрасте от 56 до 73 лет (в среднем  $64,8 \pm 5,3$  лет). Количество очагов у одного пациента варьировало от 1 до 6. Всего было исследовано 60 базалиом, среди которых поверхностная была в 35 случаях (58%), нодулярная – в 22 случаях (37%) и склеродермоподобная – в 3 случаях (5%).

Для выявления факторов, ассоциированных с базалиомой, было проведено анкетирование основной и контрольной групп с использованием опросника, предложенным U. Walther с соавт., 2004г. Опросник включал: демографические данные (место проживания в детском возрасте, место проживания в течение жизни), фенотипические характеристики (фототип кожи по Фитцпатрику, цвет кожи, цвет глаз, цвет волос), наследственность (наличие у кровных родственников базалиомы, злокачественных новообразований кожи и внутренних органов); профессиональные вредности (контакт с ионизирующим излучением, химическими канцерогенами, пестицидами, смолами, дегтем, сажей, высокими и низкими температурами); время, которое опрашиваемый проводил на солнце во время работы и досуга, реакция на воздействие солнца. В анкету было включено 48 вопросов. С целью выявления маркеров солнечного повреждения проводили осмотр кожи.

Для ультразвукового сканирования применяли специализированную цифровую ультразвуковую систему высокого разрешения DUB (фирма «TRM GmbH», Германия), оснащенную УЗ-датчиками, частотой 75 и 30 МГц. Измеряли эпидермис, дерму и глубину распространения опухолей в зонах интереса. В качестве контроля были исследованы визуально неизмененные, контрлатеральные участки. Для визуализации и расчета количественных показателей применялось программное обеспечение, разработанное совместно фирмами «TRM GmbH» (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия). После проведения ультразвукового сканирования брали биопсийный материал для морфологического исследования при помощи punch-биопсии или хирургической эксцизии.

Биопсийный материал фиксировали в 10%-ном растворе формалина, затем заливали в парафин по стандартной методике. Серийные срезы депарафинировали по стандартной схеме, окрашивали гематоксилином и эозином. Используя специализированную программу Axio Vision Rev 4.8, измеряли глубину распространения базалиомы. По данным морфологического исследования, все опухоли были разделены на 2 группы: тонкие – с глубиной инвазии  $\leq 1$  мм, и толстые – с глубиной инвазии  $> 1$  мм.

Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартному протоколу с использованием Автосейнера (Autostainer, ThermoScientific тип 408s). При небольшом объеме ткани в биопсийных образцах иммуногистохимическое исследование проводили в ручном режиме. Для определения экспрессии коллагена IV типа использовали кроличьи поликлональные антитела к коллагену IV типа, разведение 1:50, фирма Cell Marque, США. В работе был использован биопсийный операционный материал, который был получен в результате хирургического удаления 30 базалиом.

Экспрессию коллагена IV типа оценивали следующим образом: линейная непрерывная (непрерывная линия на границе между эпидермисом и дермой или на границе опухолевых комплексов и стромы); линейная прерывистая (прерывистая линия на границе опухолевых комплексов и стромы); гранулярная прерывистая (отдельные гранулы иммунореактивного материала, располагающиеся линейно, на границе опухолевых комплексов со стромой); полное отсутствие экспрессии (специфическое окрашивание на границе опухолевых комплексов и стромы не определяется); цитоплазматическая экспрессия (равномерное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток).

Для определения факторов, ассоциированных с базалиомой, статистический анализ выполнялся в программе IBM SPSS Statistics (v23). Рассчитывали абсолютные и относительные значения для анализа качественных данных. Сравнение качественных данных в первой и второй группе выполняли с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера (в случае наличия в одной из подгрупп пяти или менее наблюдений). Дополнительно проводили расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (там, где это было возможно). При  $ОШ > 3$  и точном критерии Фишера  $\leq 0,01$  факторы рассматривали как высокозначимые. При  $ОШ > 1$  и точном критерии Фишера  $\leq 0,05$  факторы рассматривали как значимые.

Данные ультразвукографии анализировались с помощью лицензированного пакета программ Statistica 7. Вычисляли среднюю величину и стандартное отклонение в сравниваемых группах, рассчитывали медианы и квартили. Взаимосвязь между количественными показателями оценивали с помощью критерия Вилкоксона, коэффициента корреляции Спирмена, критерия Манна-Уитни. Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия Хи-квадрат.

При анализе экспрессии коллагена IV типа для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили ( $Me [LQ; UQ]$ ), для качественных – абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Сравнение количественных переменных проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса с апостериорным анализом критерием Данна, поправкой Бонферрони. Для определения пороговых значений глубины инвазии, характерных для различных типов экспрессии коллагена IV, применяли ROC-анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Высокозначимыми факторами, ассоциированными с базалиомой, были I фототип кожи, ряд признаков, свидетельствующих о значительном солнечном повреждении, положительный семейный анамнез, наличие злокачественных опухолей в анамнезе, лучевая терапия в анамнезе (рис.1, 2). I фототип кожи встречался у 13 (7,7%) пациентов основной группы и у 2 (1,5%) лиц контрольной (ОШ = 5,33). Признаки, свидетельствующие о значительном солнечном повреждении: актинический кератоз наблюдали у 42 (24,9%) пациентов основной группы и у 1 (0,8%) – контрольной (ОШ = 42,66), солнечный хейлит у 18 (10,7%) – основной группы, в контрольной группе он не встречался (,000), актинический эластоз – у 32 (18,9%) первой группы и у 7 (5,4%) второй (ОШ = 4,1), ромбовидные морщины – у 10 (5,9%) первой группы и у 1 (0,8%) второй (ОШ = 8,11), лейкодерма встречалась у 12 (7,1%) пациентов с базалиомой и у 1 (0,8%) лица контрольной группы (ОШ = 9,86), рубцы, как последствия солнечного воздействия, отмечены у 42 (24,9%) больных базалиомой и у 2 (1,5%) лиц контрольной группы (ОШ = 21,17), атрофия, как следствие УФО встречалась у 60 (35,5%) пациентов основной группы и 11 лиц группы контроля (ОШ = 5,96), покраснение кожи после УФО отмечали 163 (96,4%) больных базалиомой и 110 (84,6%) лиц контрольной группы (ОШ = 4,94). Злокачественные новообразования кожи в анамнезе (плоскоклеточный рак, меланома, неуточненные) были у 32 (18,9%) больных базалиомой, в контрольной группе данные заболевания не встречались (,000), лучевая терапия в анамнезе по поводу базалиомы, либо злокачественных опухолей внутренних органов была у 16 (9,5%) больных базалиомой и у 2 (1,5%) лиц контрольной группы (ОШ = 6,69). Злокачественные заболевания кожи в семейном анамнезе отмечали 23 (13,6%) больных базалиомой и 1 (0,8%) лицо контрольной группы (ОШ = 20,32), наличие базалиомы у родственников первой линии родства отмечали 15 (8,9%) больных базалиомой и 1 (0,8%) лицо контрольной группы (ОШ = 12,57).

К значимым факторам были отнесены фенотипические признаки: светлые волосы (русый, блондин, рыжий) встречались у 135 (79,9%) больных базалиомой, светлые глаза (голубой, светло-карий, зеленый) – у 141 (83,4%), в контрольной группе светлые волосы были у 83 (63,8%) человек (ОШ = 2,25), светлые глаза – у 96 (73,8%) человек (ОШ = 1,78).

Факторы взаимосвязанные с УФО преобладали у больных базалиомой. Признаки солнечной геродермии были выявлены у 106 (62,7%) пациентов с базалиомой, солнечные ожоги в детстве имели 99 (58,6%) больных, геродермия встречалась у 56 (43,1%) лиц контрольной группы (ОШ = 2,22), наличие солнечных ожогов в детстве подтвердили 51 (39,2%) человек контрольной группы (ОШ = 2,19). Пойкилодермия, как результат повреждения кожи УФО, в контрольной группе не встречалась, но была выявлена у 7 (4,1%) пациентов основной группы (,02).

Для развития базалиомы имело значение проживание в регионах с ионизирующей радиацией - 25 (14,8%) лиц основной группы, 9 (6,9%) лиц контрольной группы (ОШ = 2,33), наличие хронической механической травмы

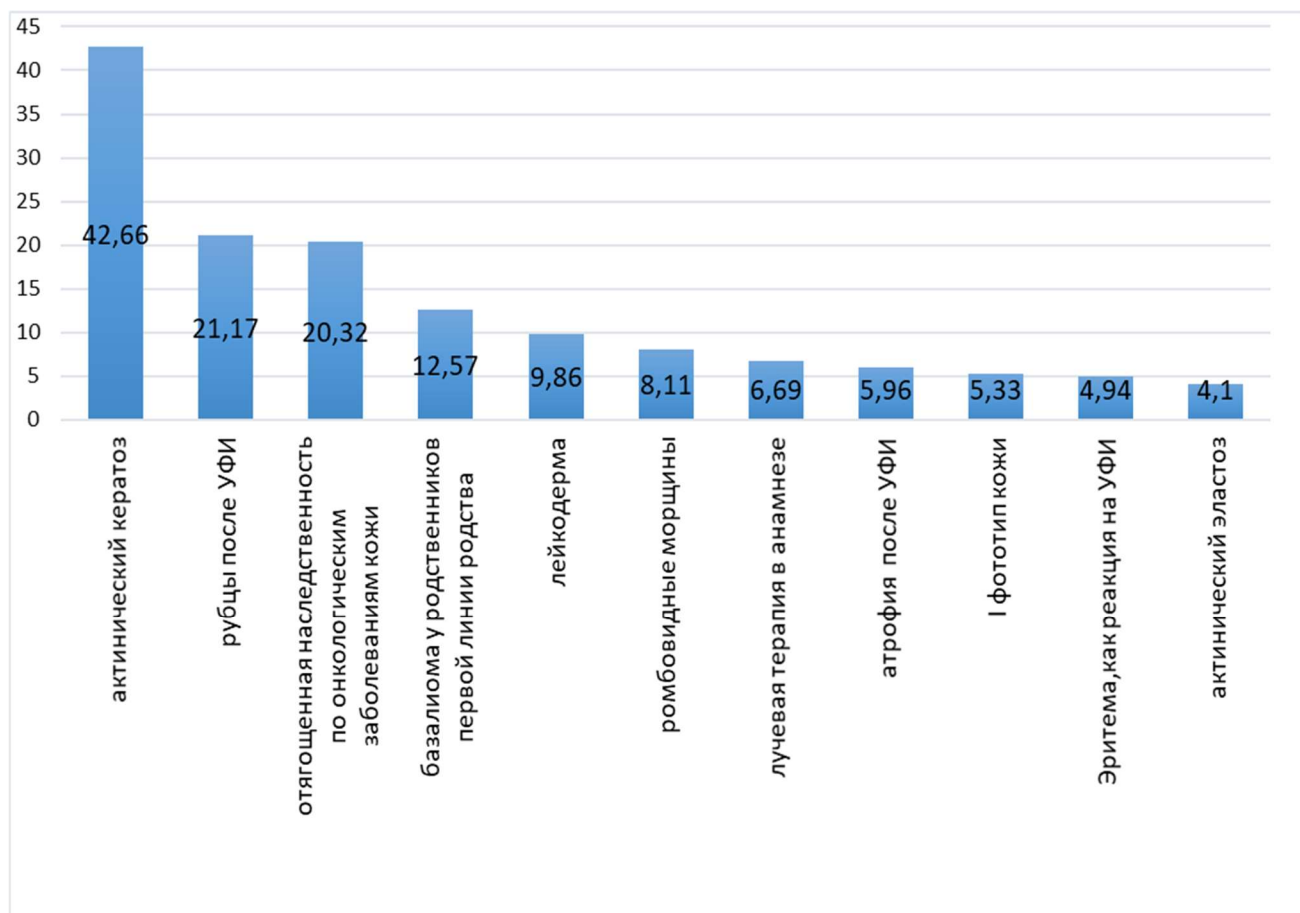


Рисунок 1. Высокозначимые факторы, ассоциированные с базалиомой (ОШ > 3)

кожи в анамнезе - 6 (3,6%) лиц основной группы, в контрольной группе не отмечалось (,038). Профессиональные вредности чаще встречались у больных базалиомой 68 (40,2%), в контрольной группе на них указывали 38 (29,2%) лиц (ОШ = 1,78). Среди профессиональных вредностей встречалось системное и местное воздействие химических канцерогенов, дегтя, смол, пестицидов, сажи; ионизирующего облучения; высоких и низких температур.

Анализ факторов, ассоциированных с солитарной базалиомой показал, что высокозначимыми и значимыми были практически все факторы, ассоциированные с базалиомой в целом.

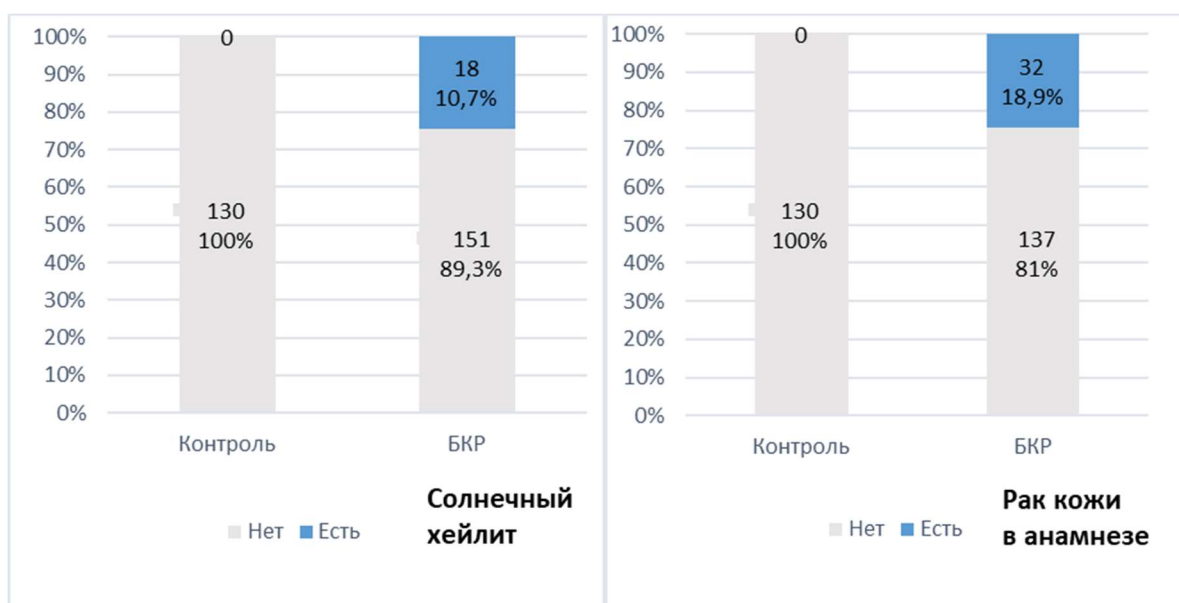


Рисунок 2. Высокозначимые факторы риска, ассоциированные с базалиомой (точный критерий Фишера  $p \leq 0,01$ )

Исключение составил фактор проживание в регионах с радиационным загрязнением (ОШ=2,33). Множественная базалиома имела высокую ассоциацию с наличием I фототипа (ОШ=7,62) (данный фактор не выявлен для солитарных опухолей), профессиональных вредностей (ОШ=3,27), таких как ионизирующее излучение (ОШ=4,16), системное и местное воздействие химических канцерогенов (ОШ=3,16), ромбовидных морщин (ОШ=18,88), лейкодермы (ОШ=15,36), пойкилодермии ( $p < 0,05$ ).

Базалиома, как правило, развивается у лиц I/II фототипа, подвергавшихся интенсивному УФ излучению. Наши данные подтверждают это положение, поскольку высокую ассоциацию с базалиомой имел I фототип кожи, светлые (блондин, русые, рыжие) волосы и светлые (голубой, светло-карий, зеленый) глаза, а также факторы, вызванные с УФ облучением, такие как актинический кератоз, актинический эластоз, актинический хейлит. Лица I/II фототипа преобладали среди больных базалиомой в Германии, в южной Бразилии, среди ветеранов американской армии [Chuang T.-Y., 1999; Walther U., 2004; Gon A., 2011; Kaskel P., 2015]. В каждом из семи исследований, проведенных ранее в разных регионах мира, наиболее значимым фактором, ассоциированным с базалиомой, был актинический кератоз [Khalesi M., 2013]. В двух исследованиях, проведенных в разных регионах Германии, высокозначимым фактором был актинический хейлит [Kaskel P., 2015]. Большинство исследователей подтверждают, что актинический эластоз имеет ассоциацию с базалиомой [Khalesi M., 2016]. Высокую ассоциацию с базалиомой в нашем исследовании также имели ромбовидные морщины кожи шеи, лейкодерма и рубцы, развившиеся после солнечных ожогов. Эти же признаки часто встречались у населения южной Бразилии [Gon A., 2011].

Отягощенная наследственность по злокачественным опухолям кожи и наличие базалиомы у родственников первой линии родства значимо чаще встречались у больных базалиомой Московского региона, а также у пациентов в Южной Америке и в Европе, хотя семейный анамнез не влиял на риск развития базалиомы у ветеранов американской армии [Chuang T.-Y., 1999; Walther U., 2004; Gon A., 2011].

При наличии солнечных ожогов в детстве и в возрасте до 20 лет, резко возрастает риск развития базалиомы, которая появляется в достаточно молодом возрасте (до 50 лет) [Walther U., 2004; Chen, J., 2008]. Значимая связь с данным признаком прослеживалась и в нашем исследовании. Для развития базалиомы имело значение проживание в регионах с повышенным фоном ионизирующей радиации. Опухоль чаще диагностировали у лиц, имевших профессиональные вредности (системное и местное воздействие химических канцерогенов, воздействие высоких и низких температур, ионизирующего облучения), особенно у больных множественной базалиомой, нежели солитарной.

С помощью ультразвукового сканирования исследовали 60 базалиом, которые были выявлены у 47 больных, количество очагов у одного пациента варьировало от 1 до 6. Поверхностная форма базалиомы встречалась в 35 случаях (58%), нодулярная – в 22 (37%) и склеродермоподобная – в 3 (5%).

При УЗ-сканировании поверхностная форма определялась в виде гипоэхогенных очагов, расположенных непосредственно под эпидермисом, чаще всего - продолговатой формы, с четкими контурами. Опухолевые очаги нодулярной формы на сканограмме представляли собой гипоэхогенные образования округлых или овальных очертаний, возвышающиеся над поверхностью неизменной кожи, диффузно-неоднородной структуры с четкими латеральными и нижними границами. Глубина распространения поверхностной базалиомы варьировала от 316 мкм до 1078 мкм и в среднем составляла  $556,3 \pm 193,2$  мкм, нодулярной - варьировала от 1285 мкм до 4195 мкм и в среднем равнялась  $2439,7 \pm 951,3$  мкм. Сканограммы склеродермоподобной формы были представлены инфильтрирующими дерму гипоэхогенными участками неправильной формы, с нечеткими латеральными и нижней границами. Глубина распространения опухолей имела диапазон толщины от 1219 мкм до 1988 мкм, среднее ее значение составило  $1500 \pm 325,3$  мкм.

Было выявлено статистически значимое увеличение толщины дермы в очагах нодулярной базалиомы при сравнении с поверхностной ( $p < 0,001$ ), в то время как средние значения толщины эпидермиса в поверхностной и нодулярной базалиоме достоверных отличий не имели ( $p = 0,697$ ) (табл. 1).

При сравнении средних величин толщины эпидермиса в очагах поверхностной формы базалиомы с контрлатеральными визуально не измененными участками кожи, были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), толщина эпидермиса над опухолью была больше в сравнении с эпидермисом в контрлатеральном участке. При сравнении средних значений толщины дермы в

Таблица 1.

Сравнительный анализ толщины эпидермиса, дермы и гиподермальных зон в очагах различных клинических форм базалиомы и в контрлатеральных областях

	Поверхностная (n=35)	Нодулярная (n=21)	Значение p <sup>a</sup>
Толщина гиподермальных зон базалиомы, мкм	556,3±193,2 547 [410; 630]	2439,7±951,3 2539 [1422; 3172]	<0,001
Толщина эпидермиса в очагах базалиомы, мкм	90,5±24,3 90 [66; 109]	97,5±32,6 94 [78; 109]	0,697
Толщина эпидермиса в контроле, мкм	75,2±21,3 70 [61; 90]	100±20,7 109 [94; 117]	<0,001
Толщина дермы в очагах базалиомы, мкм	1479,5±324,6 1478,5 [1215; 1789]	3154,8±1154,9 3180 [2301; 3914]	<0,001
Толщина дермы в контроле, мкм	1357,9±376,9 1316 [1089; 1656]	1861,6±805,6 1758 [1160; 2109]	0,022
Значение p <sup>b</sup>	<0,001	0,627	-
Значение p <sup>b</sup>	0,017	<0,001	

\*- отличия в группах статистически достоверны,  $p < 0,05$

опухолях поверхностной формы и контроле были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,017$ ).

Средние значения толщины эпидермиса в очагах нодулярной базалиомы не имели статистически значимых различий в сравнении с контрлатеральными участками ( $p=0,627$ ). Были выявлены статистически значимые различия толщины дермы на сканограммах нодулярной формы в сравнении с контрлатеральными участками ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

В структуре поверхностных и нодулярных базалиом регистрировались точечные, гиперэхогенные включения, которые встречались в 4 (11,4%) и 22 (100%) случаях соответственно. На сканограммах всех поверхностных новообразований гиперэхогенные структуры визуализировались по периферии гиподермальных зон. Их количество варьировало от 1 до 3 и в среднем составляло  $2 \pm 0,5$ . При УЗ-исследовании очагов нодулярной формы, в 12 (55%) случаях наблюдали периферическое распределение включений, в 8 (36%) – комбинированное (по центру и по периферии) и в 2 (9%) – центральное. Количество включений находилось в пределах от 1 до 26, и в среднем равнялось  $7,4 \pm 4,8$ .

Наличие гиперэхогенных включений позволяет выявлять нодулярные БКР с 100% чувствительностью и 88,6% специфичностью. Средний их размер в очагах поверхностной и нодулярной базалиомы составил  $0,04 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup> и  $0,03 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup> соответственно, сравнительный анализ которых статистически достоверных различий не выявил ( $p=0,706$ ).

Из 27 очагов после проведения ультразвукового сканирования был взят биопсийный материал для морфологического исследования при помощи punch-биопсии или хирургической эксцизии. В гистологических препаратах измеряли глубину инвазии. Все опухоли были разделены на 2 группы: тонкие – с глубиной инвазии  $\leq 1$  мм, и толстые – с глубиной инвазии  $> 1$  мм. Тонкие опухоли встречались в 13 случаях (48%), толстые – в 14 случаях (52%).

Эхонегативные очаги тонких базалиом имели четкую нижнюю границу при сканировании датчиком частотой 75 МГц, при сканировании датчиком 30 МГц нижняя граница визуализировалась не четко. При УЗ-сканировании толстых очагов с применением датчика частотой 75 МГц, их латеральные и нижние границы не идентифицировались, вследствие чего определить глубину распространения опухоли не представлялось возможным. Толстые базалиомы при УЗ-исследовании преобразователем 30 МГц, в основном представляли собой эхонегативные очаги округлых или овальных очертаний, возвышающиеся над поверхностью не измененной кожи, диффузно-неоднородной структуры с четкими латеральными и нижними границами. В единичных случаях они визуализировались в виде инфильтрирующих дерму эхонегативных очагов неправильной формы, с не четкими границами.

Глубина тонких базалиом при морфологическом и ультразвуковом исследовании датчиком 75 МГц практически совпадала. Отмечали незначительное увеличение гистометрической толщины, по сравнению с ультрасонографическим исследованием, однако различия были статистически не значимы ( $R_s=0,986$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 2). При использовании датчика 30 МГц отмечали статистически значимое ( $R_s=0,228$ ,  $p=0,453$ ) преобладание средней глубины тонких базалиом при морфологическом исследовании по сравнению с УЗС (табл. 2).

Глубина толстых базалиом при гистологическом исследовании и УЗС датчиком 30 МГц практически совпадала. Корреляционно-регрессионный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь ( $R_s=0,816$ ,  $p<0,001$ ), между глубиной инвазии базалиом  $> 1$  мм при морфометрии и УЗС датчиком 30 МГц (табл.2).

Ранее сообщалось о совпадении средней глубины базалиомы при морфологическом исследовании с таковой при ультразвуковом сканировании с применением датчика 20 МГц, теснота корреляционной связи между ними была значимой ( $r=0.59$ ) [Hinz T., 2012]. При этом соответствие наблюдали как при поверхностном, так и при нодулярном БКР [Desai, T. D., 2007].



Сравнительный анализ глубины тонких ( $\leq 1$  мм) и толстых ( $> 1$  мм) базалиом при ультрасонографии и морфологическом исследовании

	Толстые (n=14)	Тонкие (n=13)
Гистометрически	2±0,86 1,73 [1,38; 3,12]	0,49±0,24 0,4 [0,3; 0,7]
75 МГц	–	0,59±0,3 0,41 [0,37; 0,86]
Значение p <sup>a</sup>	–	0,005
30 МГц	1,84±0,86 1,48 [1,13; 2,8]	0,73±0,17 0,73 [0,61; 0,75]
Значение p <sup>b</sup>	0,041	0,007
Значение Rs, p <sup>b</sup>	–	Rs=0,986, p<0,001
Значение Rs, p <sup>c</sup>	Rs=0,816, p<0,001	Rs=0,228, p=0,453

<sup>a</sup> – сравнение гистометрической толщины и УЗИ 75 МГц внутри групп, критерий Вилкоксона;

<sup>b</sup> – сравнение гистометрической толщины и УЗИ 30 МГц внутри групп, критерий Вилкоксона;

<sup>c</sup> – анализ корреляции (коэфф. корреляции Спирмена) между гистометрической толщиной и УЗИ 75 МГц;

<sup>d</sup> – анализ корреляции (коэфф. корреляции Спирмена) между гистометрической толщиной и УЗИ 30 МГц.

В нашем исследовании высокая, статистически значимая взаимосвязь между гистологическими и ультразвуковыми данными глубины тонкой базалиомы отмечалась при использовании УЗ-датчика 75 МГц, взаимосвязь между показателями толщины тонкой базалиомы при морфометрии и УЗ-сканировании с применением датчика 30 МГц была слабой. О низкой эффективности УЗ датчика 20 МГц при измерении глубины опухолей кожи толщиной  $< 1$  мм сообщали Gamblicher и соавт [Gamblicher T., 2007]. Весьма высокую, статистически значимую взаимосвязь между глубиной распространения толстой базалиомы при гистологии и УЗС мы наблюдали при использовании датчика 30 МГц. Визуализировать границы толстой базалиомы при сонографии датчиком 75 МГц не представлялось возможным. О высокой эффективности использования УЗ-

датчиков низкой частоты при глубоком распространении опухоли сообщали ранее. Vesta Kučinskiene и соавт. используя УЗ-преобразователь частотой 14 МГц, отметили более значительную корреляцию между ультразвукографическими и гистологическими данными при измерении глубины инвазии толстых ( $> 1$  мм) опухолей кожи, по сравнению с тонкими ( $\leq 1$  мм) ( $r = 0.694$  и  $r = 0.336$  соответственно) [Kučinskiene V., 2014].

Для иммуногистохимического исследования был использован биопсийный операционный материал, который был получен в результате хирургического удаления 30 базалиом. При гистологическом исследовании поверхностный мультицентрический тип был диагностирован в 12 случаях, солидный – в 5, солидный в сочетании с микронодулярным – в 5, солидный в сочетании с инфильтративным – в 4, инфильтративный – в 3, солидный в сочетании с микронодулярным и инфильтративным – в 1.

Линейная равномерная экспрессия коллагена IV типа определялась на границе между эпидермисом и дермой, в стенке сосудов, по границе волосяных фолликулов, потовых и сальных желез с дермой.

В поверхностном мультицентрическом типе линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа отмечалась в 8 случаях, линейная прерывистая – в 4; в солидном типе в 4-х случаях коллаген IV типа на границе комплексов не экспрессировался, в одном случае наблюдали линейную прерывистую экспрессию в части комплексов; в инфильтративном типе в 2-х случаях экспрессия отсутствовала, в одном – наблюдалась в цитоплазме. При смешанном варианте (солидный в сочетании с инфильтративным) в трех случаях экспрессия отсутствовала, в одном отсутствовала в инфильтративном компоненте и была линейной прерывистой в части солидных комплексов. В солидном типе в сочетании с микронодулярным линейная прерывистая экспрессия в части солидных комплексов и отсутствие экспрессии в микронодулярных регистрировалась в 3-х случаях, линейная прерывистая – в части солидных и микронодулярных комплексов, и гранулярная частично в солидных в одном, отсутствие экспрессии во всех комплексах – в одном. В солидном типе в сочетании с микронодулярным и инфильтративным отмечали линейную прерывистую экспрессию в отдельных солидных комплексах, отсутствие экспрессии в микронодулярных и инфильтративных.

Поверхностный мультицентрический тип отличался значимо ( $p < 0,0083$ ) от солидного, микронодулярного, и инфильтративного наличием линейной непрерывной экспрессией коллагена IV типа (табл.3). Отсутствие экспрессии преобладало в микронодулярном и инфильтративном типе, в то же время достоверного отличия от солидного эти типы не имели ( $p = 0,034$  и  $p = 0,052$  соответственно). Отсутствие экспрессии в агрессивных типах (микронодулярном и инфильтративном) вместе значимо отличало их от солидного ( $p = 0,033$ ).

Глубина распространения базалиом варьировала от 0,22 до 3,4 мм. Средняя глубина распространения базалиом, которые характеризовались линейным непрерывным типом экспрессии коллагена IV, была равна 0,3 мм, линейным

Сравнение типов экспрессии коллагена в зависимости от гистологического типа опухоли

			Гистологический тип				Всего	Попарные сравнения
			П. м. 1	Сол. 2	Микр. 3	Инф. 4		
Тип экспрессии коллагена IV	Лин. непр.	N	8	0	0	0	8	$p_{1-2}=0,0001^*$ $p_{1-3}=0,0005^*$ $p_{1-4}<0,0001^*$ $p_{2-3}=0,336$ $p_{2-4}=0,052$ $p_{3-4}=0,429$
		%	66,7%	0,0%	0,0%	0,0%	19,5%	
	Лин. пр.	N	4	7	1	0	12	
		%	33,3%	46,7%	16,7%	0,0%	29,3%	
	Отр.	N	0	8	5	8	21	
		%	0,0%	53,3%	83,3%	100,0%	51,2%	

*П.м. – поверхностный мультицентрический, Сол. – солидный, Микр. – микронодулярный, Инф. – инфильтративный, Лин. непр – линейный непрерывный, Лин. пр. – линейный прерывистый, Отр. – отрицательная экспрессия. \* – статистически значимые различия между двумя группами ( $p<0,0083$ ).*

прерывистым – 1,5 мм, отсутствием экспрессии – 2,11 мм. Глубина базалиом с линейным непрерывным типом была значимо ниже, чем у базалиом с линейным прерывистым типом ( $p=0,023$ ) и отсутствием экспрессии ( $p<0,001$ ). При отсутствии экспрессии коллагена IV типа глубина базалиом была больше, чем при линейном прерывистом типе экспрессии, но статистическая значимость этих различий была утеряна при коррекции на множественные сравнения ( $p=0,042$  до коррекции и  $p=0,127$  после).

По результатам ROC-анализа была определена пороговая точка для глубины распространения базалиом с линейным непрерывным типом экспрессии коллагена IV типа (рис.3). Площадь под ROC-кривой (95% ДИ) составила 0,991 (0,967-1,0). Пороговое значение глубины инвазии  $\leq 0,8$  мм позволило выявить непрерывный линейный тип экспрессии с 100% чувствительностью и 90,9% специфичностью.

Базалиомы поверхностного мультицентрического типа медленно растут, распространяясь в верхних отделах дермы. 2/3 базалиом подобного типа в нашем исследовании отличались четкой линейной экспрессией коллагена IV типа вокруг опухолевых комплексов; 1/3 – имела линейную прерывистую экспрессию. Поверхностный мультицентрический тип значимо отличался от других типов базалиомы линейной непрерывной экспрессией ( $p=0,0083$ ).

Солидные базалиомы распространяются глубже, нежели поверхностные мультицентрические. 1/2 случаев солидных базалиом и солидных компонентов сложных опухолей имела линейный прерывистый характер экспрессии коллагена IV типа и 1/2 - отсутствие экспрессии. Полное отсутствие базальной мембраны и ее нарушения вокруг клеточных комплексов описывали другие исследователи в 11,32±1,03 % случаях солидных опухолей, а в поверхностных мультицентрических

они также наблюдали ее сохранность [Чупров И.Н., 2009]. Полное разрушение базальной мембраны наблюдают, как правило, при агрессивном росте, которым отличаются микронодулярный и инфильтративный тип [Welsch M. J., 2012]. В нашем исследовании практически во всех опухолях подобного строения экспрессия коллагена IV типа отсутствовала.

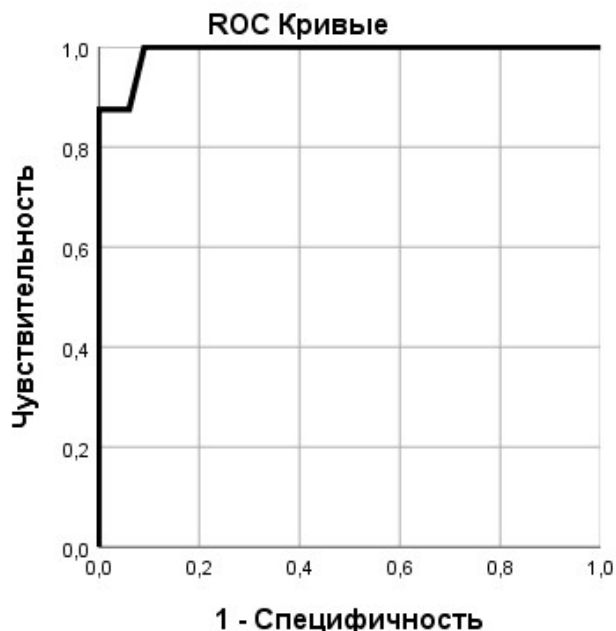


Рисунок 3. ROC-кривая для определения линейного непрерывного типа экспрессии по глубине инвазии

Целостность базальной мембраны имеет прогностическое значение. Ее сохранность позволяет выбирать щадящие методы лечения. Нами было показано, что характер экспрессии коллагена IV типа ассоциируется не только с морфологическим типом базалиомы, но и с глубиной ее распространения. Исключительно линейный непрерывный тип наблюдали в опухолях глубиной  $\leq 0,8$  мм. Это позволяет предполагать, что в базалиомах глубиной менее данного значения, сохраняется базальная мембрана, ограничивающая инфильтративный рост.

### Выводы

1. Установлены факторы ассоциированные с базалиомой у жителей Московского региона. Заболевание чаще всего выявлялось у лиц, имеющих I фототип кожи, признаки солнечного повреждения кожи (актинический кератоз, рубцы, лейкодерму, ромбовидные морщины шеи, атрофию, актинический эластоз, солнечный хейлит), отягощенную наследственность по онкологическим заболеваниям кожи, родственников первой линии родства с базалиомой, рак кожи в анамнезе, указание на проведение лучевой терапии по поводу базалиомы или опухоли внутренних органов. У лиц, проживавших в регионах с радиационным загрязнением, чаще регистрировали солитарную опухоль. Множественная базалиома значимо чаще развивалась у лиц, имевших профессиональные вредности, такие как ионизирующее излучение, системное и местное воздействие химических канцерогенов.
2. Определены особенности ультрасонографической картины базалиомы кожи. Опухоль визуализировалась в виде гипоэхогенных очагов в дерме с четкими границами различной глубины. Поверхностная форма характеризовалась гипоэхогенными очагами однородной структуры, нодулярная - гипоэхогенными очагами диффузно-неоднородной структуры за счет присутствия гиперэхогенных включений. Гиперэхогенные включения выявлялись во всех случаях нодулярной базалиомы (чувствительность признака – 100%, специфичность 88,6%).
3. На основании сравнительного исследования глубины распространения опухоли при морфологическом и ультрасонографическом исследовании разработан алгоритм ультразвукового сканирования базалиомы кожи с использованием преобразователей 30 МГц и 75МГц. Обоснована необходимость использования преобразователя 30 МГц для базалиомы толщиной  $> 1$  мм и преобразователя 75 МГц для базалиомы толщиной  $\leq 1$  мм.
4. В базалиоме кожи отмечался переменный характер экспрессии коллагена IV типа. В поверхностном мультицентрическом типе преобладала линейная непрерывная экспрессия, в микронодулярном и инфильтративном – отсутствие экспрессии. Сочетание линейной прерывистой экспрессии и ее отсутствия наблюдали в солидном типе. Характер экспрессии коллагена IV типа коррелировал с глубиной распространения базалиомы. Исключительно линейный непрерывный тип экспрессии коллагена IV типа встречался в базалиомах глубиной  $\leq 0,8$  мм.

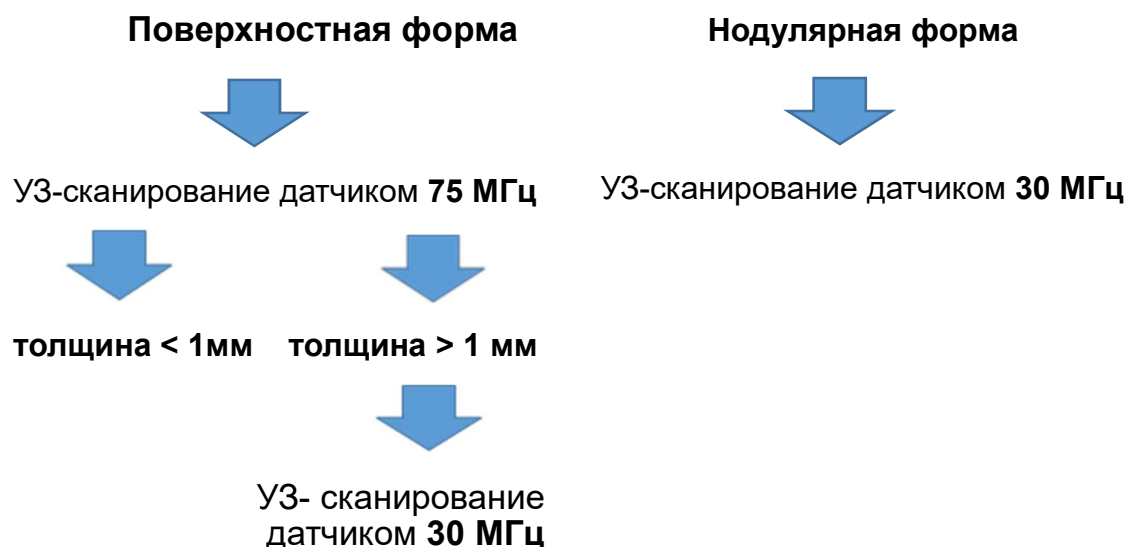


Рисунок 4. Алгоритм ультразвукового сканирования базалиомы кожи с использованием преобразователей 30 МГц и 75МГц

### Практические рекомендации

1. При наличии у пациента высокосignимых факторов ассоциированных с базалиомой, необходимо проводить тщательное обследование для выявления очагов заболевания. Данная категория пациентов должна проходить периодические осмотры для выявления базалиомы на ранних стадиях.

2. При поверхностных базалиомах рекомендуется проводить ультрасонографическое исследование датчиком 75 МГц. При толщине опухоли свыше 1 мм необходимо продолжить исследование датчиком 30 МГц. Ультрасонографическое исследование нодулярных базалиом рекомендуется проводить датчиком 30 МГц (рис. 4).

3. В случаях глубины распространения базалиомы кожи  $\leq 0,8$  мм, свидетельствующей о целостности базальной мембраны, возможно использование неинвазивных методов лечения.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Хлебникова А.Н., Белова Л.А., Селезнева Е.В., Румянцев С.А. Факторы, ассоциированные с развитием базальноклеточного рака. Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии. Межрегиональная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов. Сборник статей. Москва, 26-27 мая 2016 г, стр. 103-105
2. Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В., Белова Л.А. Ультрасонографические особенности базальноклеточного рака кожи. Вестник последиplomного медицинского образования 2016, №3, стр.82
3. Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В., Белова Л.А. Особенности базальноклеточного рака при ультразвуковом исследовании. X Международный форум дерматовенерологов и косметологов. Сборник тезисов. 15-17 марта 2017. Москва, стр. 133-134
4. Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В., Белова Л.А. Ультрасонографические особенности базальноклеточного рака кожи. Вестник МЕДСИ, 2017, стр. 50-54
5. Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Румянцев С.А., Белова Л.А. Особенности пролиферации морфологических типов базалиомы. Вестник МЕДСИ, 2017, стр. 20-26
6. Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В., Белова Л.А. Ультрасонографические особенности базальноклеточного рака кожи. Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии. Межрегиональная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов. Москва, 23-24 мая 2018. Сборник статей, стр. 82-84
7. **Хлебникова А.Н., Молочков А.В., Белова Л.А., Селезнева Е.В., Седова Т.Г. Факторы, ассоциированные с базалиомой, у жителей Московского региона. Вопросы онкологии 2018, том 64, №5, стр. 633-637 (SCOPUS, ВАК, список РУДН)**
8. Khlebnikova A.N., Selezneva E., Sedova T., Belova L., Makmatov-Rys M. Risk factors associated with occurrence of basal cell carcinoma in the inhabitants of Moscow region. 27<sup>th</sup> EADV Congress 12 -16 september 2018, Paris, France. P0672
9. **Khlebnikova A.N., Molochkov V.A. Selezneva E.V., Belova L.A., Bezugly A.P., Molochkov A.V. Ultrasonographic features of superficial and nodular basal cell carcinoma. Medical Ultrasonography 2018, V.20, №4, pp. 475-479 (SCOPUS)**
10. **Khlebnikova A.N.Molochkov V.A. Selezneva E.V., Belova L.A., Bezugly A.P., Sedova T.G., Molochkov A.V. Basal cell carcinoma invasion depth determined with 30 and 75 MHz high-frequency ultrasound and histopathology – a comparative study. Medical Ultrasonography 2020, V.22, №1, pp. 33-38 (SCOPUS)**

11. Белова Л.А., Гуревич Л.Е., Селезнева Е.В., Седова Т.Г. Особенности экспрессии коллагена IV типа в базалиоме кожи. Альманах клинической медицины 2020,48, doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-013 (ВАК, список РУДН)



### Аннотация

Диссертация посвящена разработке алгоритма диагностики поверхностной и нодулярной базалиомы кожи на основании изучения ультрасонографических и морфологических характеристик опухоли, а также факторов, ассоциированных с ее развитием у жителей Московского региона. Процесс создания алгоритма диагностики базалиомы включал: изучение факторов риска, ассоциированных с солитарной и множественной базалиомой у жителей Московского региона, проведение ультрасонографического исследования базалиом с использованием преобразователей 30 МГц и 75 МГц, а также сопоставление глубины базалиом при морфологическом исследовании и ультразвуковом сканировании с применением датчиков 30 МГц и 75 МГц, проведение оценки экспрессии коллагена IV типа в различных морфологических типах базалиомы и установление ее переменного характера, определение порогового значения глубины распространения базалиомы кожи  $\leq 0,8$  мм, при которой сохраняется целостность базальной мембраны, и возможно использование неинвазивных методов лечения. При наличии у пациента высокозначимых факторов, ассоциированных с развитием базалиомы необходимо проводить тщательный осмотр кожных покровов для обнаружения опухоли и рекомендовать периодические осмотры для выявления базалиомы на ранних этапах развития. При наличии поверхностной формы базалиомы рекомендовано использование датчика 75 МГц, в случае толщины опухоли более 1 мм необходимо продолжить осмотр с применением преобразователя 30 МГц. Использование датчика 30 МГц рекомендовано для нодулярной формы базалиомы.

Ключевые слова: базалиома, высокочастотное ультрасонографическое исследование, факторы риска, коллаген IV типа

### Annotation

The dissertation is devoted to the development of an algorithm for the diagnosis of superficial and nodular basal cell carcinoma based on ultrasonographic investigation and morphological characteristics of the tumor, as well as factors associated with its development in residents of the Moscow region. The process of creating the algorithm for diagnosing basal cell carcinoma consisted of the following stages: examine of the risk factors associated with solitary and multiple basal cell carcinoma in residents of the Moscow region, conducting ultrasonographic investigation of basal cell carcinomas using 30 MHz and 75 MHz transducers, as well as comparing the depth of basal cell carcinomas during morphological examination and high-frequency ultrasound scanning using 30 MHz and 75 MHz transducers, evaluating the expression of type IV collagen in various morphological types of basal cell carcinoma and defining its variable nature, determining the threshold value of the depth of distribution of basal cell carcinoma of the skin  $< 0.8$  mm, under which the integrity of the basement membrane is preserved and non-invasive treatment methods can be used. If the patient has highly significant factors associated with the development of basal cell carcinoma, it is necessary to conduct a thorough examination of the skin to find out the tumor and recommend periodic observations to

detect basal cell carcinoma in the early stages of development. In the presence of a superficial form of basal cell carcinoma, the use of a 75 MHz transducer is recommended, in the case of a tumor thickness of more than 1 mm, it is necessary to continue the examination using a 30 MHz transducer. The use of a 30 MHz transducer is recommended for the nodular form of basal cell carcinoma.

Key words: basal cell carcinoma, high-frequency ultrasound, risk factors, collagen IV