

УДК 616,5-003.871:613.165.6

А.П. Безуглый<sup>1</sup>, А.Н. Хлебникова<sup>2</sup>, Е.В. Селезнева<sup>2</sup>, Н.Н. Бикбулатова<sup>1</sup>, П.А. Белков<sup>1</sup>, Г.Э. Баграмова<sup>3</sup>, И.А. Климанов<sup>4</sup>

**УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА**<sup>1</sup>ООО «Антamed», Москва, Москва<sup>2</sup>ПМГМУ им. И. М. Сеченова, Москва<sup>3</sup>РУДН, Москва<sup>4</sup>ООО «Медикал Клуб Консилиум», Москва**Контактная информация**

Селезнева Елена Владимировна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ПМГМУ им. И.М. Сеченова

адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, стр.2; тел. +7 (495) 631-01-63.

e-mail: [selezneva-elena@mail.ru](mailto:selezneva-elena@mail.ru)

Статья поступила 20.07.2012, принята к печати 09.07.2013.

**Резюме**

Актинический (солнечный) кератоз – предраковый дерматоз, возникающий, преимущественно у людей с I–II фототипами на открытых участках кожи под действием УФ-излучения. Целью настоящего исследования явилось выявление ультразвукографических признаков актинического кератоза и сопоставление ультразвукографической, патоморфологической и иммуногистохимической картин в зоне обследования. В исследование были включены 20 пациентов с клинически диагностированным актиническим кератозом на коже лица. С помощью ультразвукового сканирования было исследовано 35 патологических участков. Из 20 очагов актинического кератоза после проведения ультразвукового сканирования был взят биопсийный материал для гистологического и иммуногистохимического исследований. Эпидермис на сканограмме определялся в виде полосы повышенной эхогенности, шириной  $119,8 \pm 26,4$  мкм. Толщина дермы составила  $1645,8 \pm 335,8$  мкм, при этом в её структуре отмечались гипохойчные участки полосовидной формы, которые в 43 % случаев располагались преимущественно в верхних отделах, в 51 % случаев – в верхних и средних отделах, в 6% случаев – по всей дерме. Средняя толщина гипохойчных зон составила  $749 \pm 372,5$  мкм, а их акустическая плотность –  $6,4 \pm 3,9$  Ед. При сопоставлении результатов ультразвукографии и данных морфологического исследования было констатировано статистически достоверное увеличение толщины эпидермиса на сканограммах, по сравнению с контролем, при гипертрофическом и пролиферативном типах актинического кератоза ( $p < 0,05$ ). При атрофическом типе толщина эпидермиса незначительно отличалась от контроля ( $p > 0,05$ ). В дерме во всех случаях наблюдали явления эластоза, локализация которых в различных ее отделах при иммуногистохимическом исследовании совпадала с расположением гипохойчных зон при ультразвукографии. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ультразвукографическая картина актинического кератоза характеризуется утолщением эпидермиса, дермы и появлением полосовидных гипохойчных зон в дерме, располагающихся на разных ее уровнях. Отмечается выраженное снижение акустической плотности гипохойчных зон при АК, по сравнению с группой контроля. При сопоставлении данных иммуногистохимического исследования и результатов ультразвукографии, выявлено совпадение локализации участков эластоза с расположением гипохойчных зон.

**Ключевые слова:** актинический кератоз, солнечный эластоз, эластин, ультразвукография.

A.P. Bezugliy, A.N. Khlebnikova, E.V. Selezneva, N.N. Bikbulatova, P.A. Belkov, G.E. Bagramova, I.A. Klimanov

**ULTRASONOGRAPHIC FEATURES OF ACTINIC KERATOSIS**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

M.F. Vladimirovskiy Moscow Region Clinical Research Institute

LCE «Antamed», Moscow

LCE «Medical Club Consilium», Moscow

**Abstract**

Actinic keratosis (AK) is a premalignant lesion caused by ultraviolet (UV) radiation and characterized by epithelial and connective tissue alterations. Objective and Methods: To identify ultrasound features of actinic keratosis, to compare ultrasonographic features with histological and immunohistochemical signs of actinic keratosis. This study included 20 patients with clinically diagnosed actinic keratosis on the face. It has been investigated 35 actinic keratoses by ultrasound scanning. After the ultrasound scanning a biopsy from 20 lesions of actinic keratosis for histological and immunohistochemical researches were taken. (20 skin biopsies were taken from the same lesion examined by UBM and were stained for histological examination and immunohistochemical researches.) The epidermis on the scans was determined as a band of increased echogenicity, a depth of  $119,8 \pm 26,4$  mkm. The thickness of the dermis was  $1645,8 \pm 335,8$  mkm, while in its structure there were hypoechoic areas band-like form, which in 43% of cases were located mainly in the upper parts of the dermis, in 51% of cases – in the upper and middle parts of the dermis, in 6% of cases – throughout the dermis. The mean thickness of hypoechoic areas was  $749 \pm 372,5$   $\mu$ m, and their acoustic density was  $6,4 \pm 3,9$  units. It was statistically significant increase in the thickness of the epidermis on the scans in hypertrophic and proliferative types of actinic keratoses compared with controls ( $p < 0,05$ ). In atrophic type of actinic keratoses epidermal thickness was not significantly different from the control ( $p > 0,05$ ). Elastosis was present in the different parts of the dermis of all cases of actinic keratosis. The dermis in all cases observed phenomena elastosis, the localization of which in its various departments under immunohistochemical study coincided with the location of hypoechoic areas in ultrasonography. Ultrasound depth measurements compared to histological depth measurements.

**Key words:** actinic keratosis, solar elastosis, elastin, ultrasonographia.

## Введение

Ультрасонография – неинвазивный и безопасный метод исследования тканей, в основе которого лежит отражение ультразвуковой волны от границы раздела двух сред с различными акустическими свойствами. Благодаря информативности и возможности количественной оценки наблюдаемых объектов, ультразвуковое исследование широко применяется в клинической практике.

В ряде случаев данные ультразвукового исследования служат основанием для установления диагноза, в других – ультразвук используется для уточнения клинических данных. Основная задача УЗИ – изучение структуры биологического объекта, его расположения и размеров, характеристика распределения элементов ткани и взаимоотношений с окружающими тканями и органами. В последние годы ультразвуковое исследование начали активно использовать и в дерматологии. Для дерматологической практики применяют датчики с частотой генерации импульсов 20 или 22; 30; 50; 75 и 100 МГц. [6; 13] Высокочастотный ультразвук обеспечивает высокую разрешающую способность, что позволяет дифференцировать эпидермис и дерму, подкожную жировую клетчатку в норме и при патологии.

Качественную оценку структуры кожи проводят при визуальном изучении ультрасонографической картины, а количественно измеряют размеры объектов, толщину слоев кожи и эхогенность [6; 13; 14]. Размеры наблюдаемых структур кожи при ультразвуковом сканировании измеряют в микрометрах (1 мкм = 1·10<sup>-6</sup>м). Эхогенность или акустическая плотность прямо пропорционально зависит от интенсивности отраженных ультразвуковых волн и измеряется в условных единицах в диапазоне от 0 до 255. При двухмерном В-сканировании интенсивность отраженного сигнала в каждой точке эхограммы преобразуется в определенный цвет пикселя и цветовая шкала включает 256 различных цветов или 256 градаций серого цвета. Разрешающая способность метода достаточно высока от 72 (при 22 МГц) до 16 (при 100 МГц) мкм, глубина сканирования обратно пропорциональна частоте и варьирует от 10 до 1,5 мм [6; 7; 12]. УЗ-исследование опухолей кожи дает ценную диагностическую информацию при определении глубины распространения, характера роста и границ опухолей кожи [4; 5; 8; 10].

Актинический (солнечный) кератоз – предраковый дерматоз, возникающий преимущественно у людей с I–II фототипами на открытых участках кожи под действием УФ-излучения.

Основным методом его диагностики остается патоморфологическое исследование, при котором выявляют гиперпаракератоз, пролиферацию атипичных кератиноцитов, эластоз в подлежащих отделах дермы. Учитывая преимущественную локализацию актинического кератоза на коже лица, представляется актуальным более широкое использование для его диагностики неинвазивных методов исследования.

**Цель исследования** – выявить ультрасонографические признаки актинического кератоза. Сопоставить ультрасонографическую, патоморфологическую и иммуногистохимическую картины в зоне обследования.

## Материалы и методы

В исследование были включены 20 пациентов, в возрасте от 56 до 73 лет, 4 мужчин и 16 жен-

щин, с клинически диагностированным актиническим кератозом на коже лица. Количество очагов актинического кератоза у одного пациента варьировало от одного (двух) до десяти. С помощью ультразвукового сканирования было исследовано 35 патологических участков. Для ультрасонографической оценки изменений эпидермиса и дермы у наблюдавшихся пациентов с АК использовали специализированную цифровую ультразвуковую систему высокого разрешения DUB (фирма «TRM GmbH», Германия), оснащенную УЗ-датчиком частотой 75 МГц, с разрешением 21 мкм, позволяющим сканировать кожу в глубину до 4 мм. В качестве контроля были исследованы визуально неизменные, контрлатеральные участки кожи. Визуализировали эпидермис, дерму и подкожно-жировую клетчатку. Измеряли толщину и уровень эхогенности эпидермиса и дермы в зоне интереса. Для визуализации и расчета количественных показателей использовали программное обеспечение, разработанное совместно фирмами «TRM GmbH», Германия и «АНТА-Мед» (Россия). Из 20 очагов актинического кератоза после проведения ультразвукового сканирования был взят биопсийный материал для гистологического и иммуногистохимического исследований. Иммуногистохимическая реакция проводилась с антителами к эластину (разведение 1:100, Novocastra, UK). Для визуализации реакции на срезы наносили DAB+ (3,3-диаминобензидин) (DAKO, USA), что позволяло получать специфическую коричневую окраску, после чего в течение 2–5 минут докрашивали гематоксилином Майера.

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью методов определения средней величины и доверительного интервала; t-критерия Стьюдента с поправкой для множественных значений.

## Результаты

В результате ультразвукового сканирования толщина кожи в очагах актинического кератоза и контрольной группы составила 1765,6±345 и 1433±244,4 мкм соответственно. Использование УЗ-датчика частотой 75 МГц позволило визуализировать эпидермис и дерму. Эпидермис определялся в виде полосы повышенной эхогенности, хорошо отграниченной от подлежащей дермы, с четким внутренним контуром. В контрольных образцах по всему фронту сканирования отмечалась ровная его поверхность, а толщина составляла от 72 до 120 мкм. В очагах актинического кератоза толщина эпидермиса варьировала от 82 до 190 мкм, при этом на его поверхности визуализировались множественные гиперэхогенные эхосигналы. Среднее значение толщины эпидермиса в контроле составило 87,5±16,7 мкм, в патологических очагах – 119,8±26,4 мкм (рис. 1). Акустическая плотность равнялась 145,3±15,9 Ед и 123±20,4 Ед соответственно (рис. 2.) Учитывая неоднородность ширины эпидермиса при актиническом кератозе, все случаи были разделены на две группы: в 18 очагах (51 %) толщина эпидермиса не превышала 110 мкм – I группа, в 17 очагах (49 %) – была более 110 мкм – II группа. Средняя толщина эпидермиса в I и II группе составляла 96,3±10,3 мкм и 139,7±17,8 мкм соответственно. При гистологическом исследовании очагов I группы выявляли атрофический вариант солнечного кератоза, характеризующийся незначительным истончением эпидермиса и слабо выраженным гиперпаракератозом. Во II группе наблюдали гипертрофический и пролиферативный

типы (выраженные гиперпаракератоз и пролиферация атипичных кератиноцитов). При сопоставлении результатов ультразвукографии и данных морфологического исследования было констатировано статистически достоверное увеличение толщины эпидермиса на сканограммах по сравнению с контролем при гипертрофическом и пролиферативном типах актинического кератоза ( $87,5 \pm 16,7$  мкм и  $139,7 \pm 17,8$  мкм,  $p < 0,05$ ). При кератозе атрофического типа толщина эпидермиса незначительно отличалась от таковой в группе контроля ( $87,5 \pm 16,7$  мкм и  $96,3 \pm 10,3$  мкм  $p > 0,05$ ).

Дерма, как в контроле, так и в очагах актинического кератоза, имела четкое отграничение от подкожно-жировой клетчатки и равномерную толщину, которая в среднем составляла  $1345,5 \pm 235,4$  и  $1645,8 \pm 335,8$  мкм соответственно (рис. 1). При этом в структуре дермы визуализировались полосовидные гипозоногенные участки, расположенные в различных её отделах, и определяющиеся в контрольных образцах – в 66 % случаев, в патологических очагах – в 100 % случаев. В группе контроля гипозоногенные зоны отмечались непосредственно под эпидермисом, их толщина составляла от 188 до 680 мкм. В очагах актинического кератоза толщина гипозоногенных зон варьировала от 301 до 2283 мкм, причем в 43 % случаев они определялись только в верхних отделах дермы (рис. 3 А, Б; см. оборот обложки), в 51 % – в верхних и средних (рис. 4 А, Б), и в 6 % – на всю толщину дермы (рис. 5 А, Б). Среднее значение толщины гипозоногенных участков в контроле и патологических очагах составляло  $221,4 \pm 193$  мкм и  $749 \pm 372,5$  мкм (рис. 1), при этом их акустическая плотность равнялась  $19,3 \pm 9,5$  Ед и  $6,4 \pm 3,9$  Ед (рис. 2) соответственно. Акустическая плотность дермы непосредственно под гипозоногенными зонами составляла  $21,1 \pm 10,8$  Ед – в контроле и  $15,1 \pm 6,8$  Ед – в патологических очагах (рис. 2).

Сравнительный анализ средних величин толщины эпидермиса, дермы и зоны эластоза в очагах актинического кератоза и контрольной группы выявил, что участки солнечного кератоза имеют значительно более широкую гипозоногенную область, чем контрольные образцы ( $p < 0,05$ ). Напротив, различие между средними значениями толщины эпидермиса и дермы в сравниваемых группах не достоверно ( $p > 0,05$ ). Также было отмечено статистически значимое снижение акустической плотности гипозоногенных зон при солнечном кератозе по сравнению с визуально неизмененными участками кожи ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий между эхогенностью эпидермиса и глубоких отделов дермы в контроле и патологических очагах не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

При иммуногистохимическом исследовании в дерме во всех случаях наблюдали явления эластоза, локализация которых в различных её отделах совпадала с расположением гипозоногенных зон при ультразвукографии. Зонам эластоза толщиной  $504,6 \pm 101,4$  мкм соответствовали гипозоногенные области в верхних отделах дермы, средняя ширина которых составляла  $521,8 \pm 117,3$  мкм. Зоны эластоза толщиной  $649 \pm 195,3$  мкм совпадали с гипозоногенными областями, локализующимися в верхних и средних слоях дермы. Толщина последних равнялась  $768,3 \pm 204$  мкм. Иммуногистохимическое исследование в образцах с ранее диагностированными гипозоногенными зонами на всем протяжении дермы, выявило аналогичное расположение эластических изменений. При этом среднее значение ширины эластоза и гипозоногенных зон составило  $1829 \pm 454$  мкм и  $1556,5 \pm 438,5$  мкм соответственно (рис. 6).

Толщина узкой, широкой и тотальной зон эластоза при иммуногистохимическом окрашивании значимо не отличалась от аналогичной ширины гипозоногенных зон, выявленных при ультразвуковом сканировании (рис. 2).

### Обсуждение

В результате ультразвукографического исследования отмечалось увеличение толщины эпидермиса и дермы в очагах актинического кератоза по сравнению с визуально неизмененными участками кожи. Эпидермис определялся в виде полосы повышенной эхогенности, шириной  $119,8 \pm 26,4$  мкм, над которой визуализировались множественные гиперэхогенные эхосигналы, свидетельствующие о явлениях гиперкератоза. Толщина дермы составила  $1645,8 \pm 335,8$  мкм, при этом в её структуре отмечались гипозоногенные участки полосовидной формы, которые в 43 % случаев располагались преимущественно в верхних отделах, в 51 % случаев – в верхних и средних отделах. Гипозоногенные участки, локализующиеся по всей дерме, визуализировались в 6 % случаев актинического кератоза. Средняя толщина гипозоногенных зон составила  $749 \pm 372,5$  мкм, а их акустическая плотность –  $6,4 \pm 3,9$  Ед. Гипозоногенные зоны в дерме аналогичной толщины  $820 \pm 333$  мкм визуализировались в очагах актинического кератоза ранее [15]. Однако в отличие от полученных нами результатов, авторы отмечали уменьшение толщины эпидермиса и дермы в участках поражения [15].

Ультразвукографическое исследование используют для определения глубины распространения, характера роста и границ опухолей кожи. Так, базальноклеточный рак и меланома на сканограммах определяются в виде солидных, объемных гипозоногенных образований. При этом базалиома чаще всего имеет округлые или овальные очертания и неровные контуры [2], а меланома – неправильную форму с четкими латеральными границами [1]. Структура последней неоднородная, со слабо выраженным эффектом дистального усиления эхосигнала, деформированными артериальными и венозными сосудами [1].

Применение УЗ-сканера позволяет не только визуализировать форму и границы новообразования, оценить размеры и глубину прорастания, но и в некоторых случаях определить его структурные особенности. Так, F. Bobadilla и соавт. при сопоставлении данных ультразвукографии и морфологического исследования базальноклеточного рака кожи отметили совпадение средней толщины опухолей при данных исследованиях [2]. Кроме того, в структуре базалиома определялись множественные гиперэхогенные образования различных форм и размеров, которые при гистологическом исследовании представляли собой кальцификаты, ороговевающие кисты, а также участки некроза опухолевых клеток [11]. Ряд авторов предлагают использовать наличие гиперэхогенных включений в структуре опухоли в качестве дифференциально-диагностического признака, позволяющего различать базальноклеточную карциному и меланому кожи [11]. В дерме во всех случаях наблюдали явления эластоза, локализация которых в различных ее отделах при иммуногистохимическом исследовании совпадала с расположением гипозоногенных зон при ультразвукографии. При этом чем меньше была их акустическая плотность, тем большее количество «эластического материала» отмечалось на гистологических срезах.



Рис.1. Сравнительная характеристика толщины эпидермиса, дермы и гипозоногенных зон.

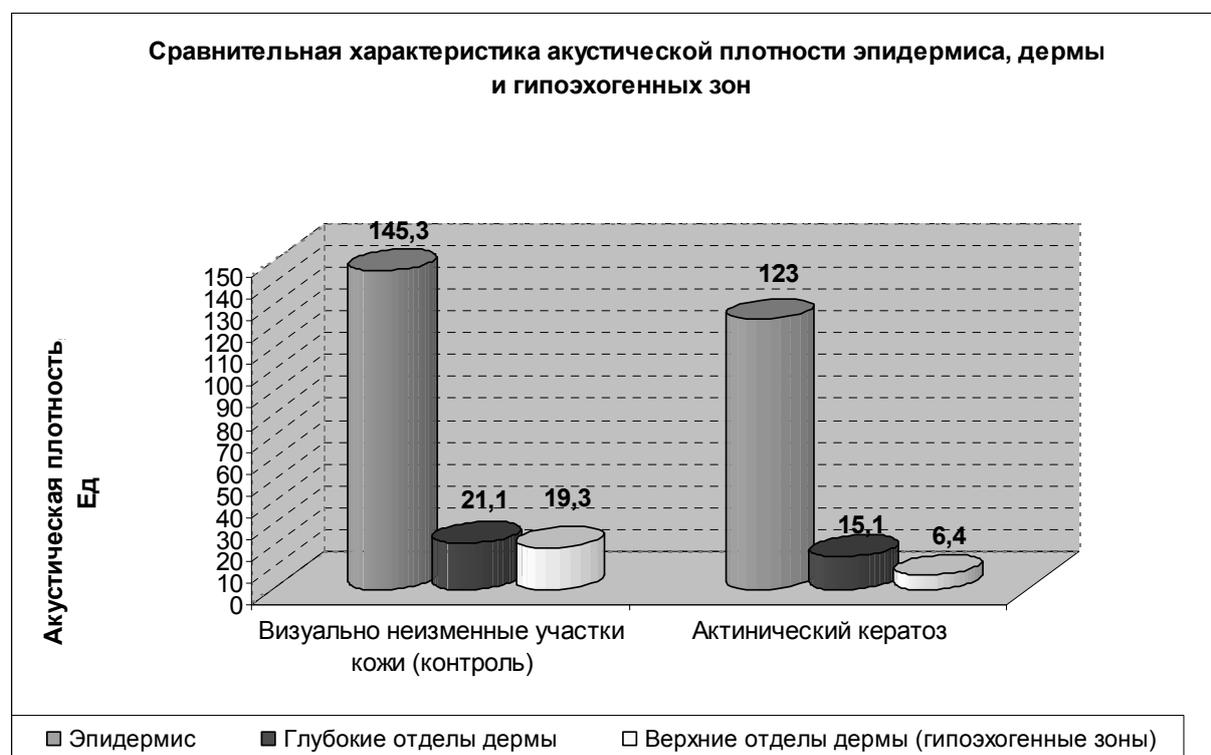


Рис. 2. Сравнительная характеристика акустической плотности эпидермиса, дермы и гипозоногенных зон.

Информативность УЗ-сканирования новообразований кожи оспаривается рядом исследователей. Так, М. Mogensen и соавт. не находили отличий в сканограммах очагов актинического кератоза и базальноклеточного рака [9]. Обе опухоли определялись как гипоехогенные образования округлой или овальной форм с четкими границами. При этом размеры базалиом, выявленные при УЗ-сканировании, значительно превышали таковые в результате последующего морфологического исследования [9]. Необходимо отметить, что данный эксперимент проводился с использованием УЗ-датчика 20 МГц с разрешающей способностью около 80 мкм. Такое разрешение недостаточно для определения различий при исследовании эпидермальных новообразований [9] Это согласуется с результатами Т. Gambichleri и соавт., исследовавших толщину поверхности распространяющейся меланомы, используя УЗ-датчик 20 МГц и 100 МГц. [3]. В результате их эксперимента было выявлено, а впоследствии и подтверждено гистологически, что применение УЗ-датчика с частотой 20 МГц дает неточную и расплывчатую картину опухоли, а также значительно искажает её границы, чего не происходит при использовании датчика 100 МГц.

### Литература

1. Курдина М.И., Макаренко А., Маркина Н.Ю., Калустов В.Е. Ультразвуковая диагностика новообразований кожи // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2009. – № 3. – С. 52–5.
2. Bobadilla F., Wortsman X., Munoz C. et al. Pre-surgical high resolution ultrasound of facial basal cell carcinoma: correlation with histology // Jemec Cancer Imaging. – 2008. – 8. – P. 163–72.
3. Gambichler T., Moussa G., Bahrenberg K. et al. Preoperative ultrasonic assessment of thin melanocytic skin lesions using a 100-MHz ultrasound transducer: a comparative study // Dermatol Surg. – 2007. – 33. – P. 818–24.
4. Gupta A.K., Turnbull D.H., Foster F.S. et al. High frequency 40-MHz ultrasound. A possible noninvasive method for the assessment of the boundary of basal cell carcinoma // Dermatol Surg. – 1996. – 22. – P. 131–6.
5. Hoffman K., el Gammal S., Matthes U., Altmeyer P. Digital 20MHz sonography of the skin in preoperative diagnosis // Z Hautkr. – 1989. – 64. – P. 851–2, 855–8.
6. Jasaitiene D., Valiukeviciene S., Linkeviciute G. et al. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology // J Eur Acad Dermatol Venerol. – 2011. – 25(4). – P. 375–82.
7. Kaspar K., Vogt M., Ermert H. et al. 100 MHz-Sonographie zur Darstellung des Stratum corneum an der Palmarhaut nach Anwendung verschiedener Externa // Ultraschall in der Medizin. – 1993. – 3(20). – P. 110–4.
8. Lassau N., Spatz A., Avril M.F. et al. Value of high-frequency US for preoperative assessment of skin tumors // Radiographics. – 1997. – 17. – P. 1559–65.
9. Mogensen M., Nuernberg B.M., Forman J.L. et al. In vivo thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound // British Journal of Dermatology. – 2009. – 160. – P. 1026–33.
10. Moore J.V., Allan E. Pulsed ultrasound measurements of depth and regression of basal cell carcinoma after photodynamic therapy. relationship to probability of 1-year local control // Br J Dermatol. – 2003. – 149. – P. 1035–40.
11. Uhara H., Hayashi K., Koga H., Saida T. Multiple Hypersonographic Spots in Basal Cell Carcinoma // Dermatol Surg. – 2007. – 33. – P. 1215–9.
12. Vogt M., Paul B., Scharenberg S. et al. Analysis and measurement of spectral characteristics and spatial resolution of high frequency ultrasound imaging system // Proc, IEEE US Symposium. – 2004. – P. 2137–40.
13. Vogt M., Kaspar P., Altmeyer P. et al. High frequency ultrasound for high resolution skin imaging // Frequenz. – 2005. – 59(5-6). – P. 150–3.
14. Vogt M., Scharenberg R., Moussa G. et al. A new high frequency ultrasound skin imaging system: imaging properties and clinical in vivo results // Acoustical imaging. – 2007. – 28. – P. 137–44.
15. Zane C., Capezzeria R., Sala R. et al. Clinical and Echographic Analysis of Photodynamic Therapy Using Methylaminolevulinat as Sensitizer in the Treatment of Photodamaged Facial Skin // Lasers in Surgery and Medicine. – 2007. – 39. – P. 203–9.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	– адоптивная иммунотерапия
РШМ	– рак шейки матки

### Выводы

Ультрасонографическая картина актинического кератоза характеризовалась утолщением эпидермиса и дермы, наличием в различных отделах дермы полосовидной гипоехогенной зоны. Размер и акустическая плотность гипоехогенных зон достоверно отличались от группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Гипоехогенные зоны в дерме при актиническом кератозе визуализировались в 43 % случаев преимущественно в верхних отделах, в 51 % случаев в верхних и средних отделах, в 6% случаев на всю толщину дермы.

При сопоставлении данных иммуногистохимического исследования и результатов ультрасонографии выявлено совпадение локализации участков эластоа с расположением гипоехогенных зон.

При сопоставлении морфологической и ультразвуковой картин отмечалось увеличение ширины эпидермиса в 1,5 раза при ультрасонографии по сравнению с группой контроля, что наблюдали при гипертрофическом и пролиферативном типе актинического кератоза.