

скорость распространения волн до лечения под влиянием терапии снижается, что свидетельствует о нормализации структуры кожи и подтверждает эффективность неинвазивной методики в оценке динамики лечения АК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов В.Г. Фотозависимые дерматозы. М.: МИА; 2010.
2. Ackerman A.B., Mones J.M. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. Br. J. Dermatol. 2006; 155 (1): 9—22.
3. Yantsov V.A., Conrad N., Zabawski E., Cockerell C.J. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. Semin. Cutan. Med. Surg. 1999; 18(1): 3—14.
4. Cockerell C.J., Wharton J.R. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). J. Drugs Dermatol. 2005; 4(4): 462—7.
5. Cockerell C.J. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma («АК»). J. Am. Acad. Dermatol. 2000; 42: 11—7.
6. Ericson M. B., Wennberg A.M., Larkö O. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma. Ther. Clin. Risk Manag. 2008; 4(1): 1—9.
7. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. Br. J. Dermatol. 2003; 149(Suppl. 66): 31—3.
8. Хлебникова А. Н., Селезнева Е.В. Актинический кератоз. Consilium medicum: Онкодерматология, дерматология. 2010; 2(Приложение): 9—13.
9. Roewert-Huber J., Stockfleth E., Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis. Br. J. Dermatol. 2007; 157(Suppl. 2): 18—20.
10. Кацамба А.Д., Лотти Т.М., ред. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней: Пер. с англ. М.: Медпресс-информ; 2008: 25—9.
11. Sokolov D., Bulchyeva I., Makhson A., Vorozhtsov G., Kuzmin S., Sokolov V. Complex dermoscopy diagnostics of pigmented skin lesions in Moscow oncology hospital № 62: 4 years clinical experience. In: Final program of 7th World Congress on Melanoma & 5th Congress of the European Association of Dermato-Oncology (EADO). Vienna, May 12—16, 2009: 69.
12. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех; 2005: 332—8.
13. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004; 324(1): 17—27.
14. Бутов Ю.С., Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие. М.: Медицина; 2003: 357—9.
15. Torres A., Storey L., Anders M., Miller R.L., Bulbulian B.J., Jin J., et al. Immune-mediated changes in actinic keratosis following topical treatment with imiquimod 5% cream. J. Transl. Med. 2007; 5: 7.
16. Молочков В.А., Романко Ю.С., Сухова Т.Е., Третьякова Е.И., Чанглян К.А. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина». Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010; 5: 4—9.
17. Szeimies R.M., Stockfleth E., Popp G., Borrosch F., Brüning H., Dominicus R. et al. Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolevulinic acid patch: 12 months data. Br. J. Dermatol. 2010; 162(2): 410—4.
18. Touma D.J., Gilchrist B.A. Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. Semin. Cutan. Med. Surg. 2003; 22(2): 124—30.
19. Fernández-Guarino M, Harto A, Sánchez-Ronco M, Pérez-García B, Marquet A, Jaén P. Retrospective, descriptive, observational study of treatment of multiple actinic keratoses with topical methyl aminolevulinic acid and red light: results in clinical practice and correlation with fluorescence imaging. Actas Dermosifiliogr. 2008; 99(10): 779—87.
20. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. An. Bras. Dermatol. 2010; 85(4): 501—11.
21. Федорова В.Н., Фаустова Е.Е., Куликов В.А. Способ неинвазивного измерения скорости распространения акустических колебаний в эластичной ткани. Патент 2362487 RU. Заявка: 2007124166/14, 28.06.2007; Опубл. 27.07.2009. Бюл. № 21.
22. Кацамба А.Д., Лотти Т.М., ред. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней: Пер. с англ. М.: Медпресс-информ; 2008: 25—9.

Поступила 02.07.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.5-006-085

Совершенствование аппликационного метода лечения нодулярной базалиомы

В.А. Молочков¹, А.В. Молочков¹, П.А. Алиева¹, А.Н. Хлебникова², Т.Г. Седова²

¹Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (руководитель — проф. В.А. Молочков) МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ²кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Приведены данные о лечении 50 больных нодулярной формой базалиомы аппликационным методом с помощью препарата селенистой кислоты (0,45% в пересчете на селен). Эффективность метода составила 96%, при этом отмечены хорошие косметические результаты (в 72% случаев — резинтелизация, в 28% — незначительная рубцовая атрофия).

Ключевые слова: базалиома, нодулярная форма, аппликационная терапия, Мардил Селен

Сведения об авторах:

Молочков Владимир Алексеевич — д-р мед. наук, проф.; Молочков Антон Владимирович — д-р мед. наук, проф.; Алиева Патимат Магомедовна — аспирант; Хлебникова Альбина Николаевна — д-р мед. наук, проф. (alb9696@yandex.ru); Седова Татьяна Геннадьевна — канд. мед. наук.

IMPROVEMENT OF THE APPLICATION METHOD FOR THE TREATMENT OF NODULAR BASALE CELL CARCINOMA

V.A.Molochkov¹, A.V.Molochkov¹, P.A.Alieva¹, A.N.Khlebnikova², T.G.Sedova²

¹M.V.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; ²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Fifty patients with nodular basale cell carcinoma were treated by the application method with selenious acid preparation (0.45% in conversion to selenium). The efficiency of the method reached 96%. Good cosmetic results were attained (re-epithelialization in 72% cases, slight cicatricial atrophy in 28%).

Key words: *basale cell carcinoma, nodular form, application therapy, Mardil Selenium*

Базалиома — наиболее частая злокачественная эпителиальная опухоль кожи, в лечении которой применяют хирургические, лучевые и другие, в том числе местные (криодеструкция, интерферонотерапия, фотодинамическая терапия — ФДТ), методы [1—3]. Однако даже самые современные из них не предотвращают рецидивов этой опухоли [4, 5]. Это касается и нодулярной базалиомы, частота которой в общей структуре этой опухоли оценивается в 70—80% [6]. Особенно часты (15%) рецидивы микронодулярной базалиомы, истинные границы которой превышают видимые [7, 8]. В связи с чем ее лечение предпочтительно проводить с помощью весьма дорогостоящей микрографической операции по Моосу [9]. Часты рецидивы нодулярной базалиомы после ФДТ с местным фотосенсибилизатором (10%), а также крупных и рецидивных нодулярных базалиом (22%) [10, 11].

Хотя причины рецидивов при лечении базалиомы все еще недостаточно ясны, в ряде работ отмечена их связь с некоторыми гистологическими типами этой опухоли (например, с типом морфеа и микронодулярным типом) [7, 12]. Многообразие гистологических типов базалиомы повышает интерес к этим данным [13, 14]. Так, при недавно проведенном анализе зависимости частоты рецидивов базалиомы от гистологического строения и метода ее местной терапии было отмечено, что базалиомы сложного строения, особенно с пилоидной и эккринной дифференцировкой, хуже отвечают на внутри- и периочаговую интерферонотерапию, а среди 34 больших язвенной базалиомой, получавших внутриочаговую терапию интерфероном- $\alpha 2b$ с последующей криодеструкцией, рецидив развился при двух базалиомах сложного строения, одна из которых имела солидный с участками пилоидной дифференцировки, а другая — солидно-аденоидный типы строения [15, 16]. Большие трудности возникают при лечении микронодулярной разновидности базалиомы, которая отмечается в 15% базалиом [7, 8]. Микронодулярный гистологический вид образован округлыми опухолевыми островками менее 0,15 мм в диаметре, похожими на таковые при нодулярной базалиоме, но меньших размеров. Неопластические островки округлые, хорошо очерчены, с периферическим палисадом. Ретракционные пространства могут быть не столь выражены, как при нодулярной базалиоме. Нередко наблюдается два типа базалиом и более в одной опухоли (смешанная опухоль) [8]. Структуры микронодулярной базалиомы могут располагаться глубже и иметь большее субклиническое распространение, чем при нодулярной базалиоме, поэтому

истинные размеры этой разновидности опухоли, как правило, больше (по глубине и/или диаметру) нодулярной [8].

В связи с указанными сложностями в лечении нодулярной базалиомы актуальной является разработка способов ее местной терапии с учетом не только клинических, но и гистологических границ опухоли, а также гистологического строения новообразования. Следует также учитывать, что важным аспектом совершенствования лечения новообразований кожи наряду с низкой частотой рецидивов является и обеспечение приемлемых косметических результатов лечения, так как их преимущественная локализация — открытые участки кожи.

В связи с этим наше внимание привлек новый фармацевтический препарат Мардил Селен, представляющий собой селенсодержащее соединение и предназначенный для лечения доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований кожи [17]. Мардил Селен представляет собой раствор селенистой кислоты (0,45% в пересчете на селен) в 70% 2,2-дихлорпропионовой кислоте. При наружном применении на пораженных участках кожи препарат способен прерывать рост и жизнедеятельность патологически измененных клеток, в том числе доброкачественных новообразований кожи и злокачественных метастазирующих опухолей кожи посредством ангиокоагуляции, дегидратации и девитализации. Воздействие препарата на пораженный участок кожи обеспечивает непосредственную прижизненную фиксацию с последующей мумификацией патологически измененной ткани, с которой препарат вступает в соприкосновение. Непосредственное действие препарата выражается в появлении характерного беловато-серого цвета. Девитализированная после воздействия препарата ткань обезвоживается и по мере мумифицирования приобретает темно-коричневую окраску. Образовавшийся мумифицированный струп отслаивается после полной реэпителизации, спустя 2—4 нед. Заживление происходит без осложнений в виде вторичного инфицирования, возникновения рубцовых изменений, деформации прилегающих тканей. Мардил Селен обеспечивает высокую частоту клинического излечения (97—99%), не абсорбируется организмом, не токсичен и хорошо переносится пациентами [17]. Особый интерес вызывают данные о высокой эффективности Мардила Селена при нодулярной форме базалиомы [17]. Однако они основаны на небольшом клиническом материале и в них не учитывается гистологический тип этой опухоли.

Таблица 1

Особенности локализации опухоли

Локализация	Женщины		Мужчины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лоб	3	6	1	2	5	10
Висок	2	4	2	4	5	10
Нос	5	10	2	4	8	16
Щека	8	16	6	12	15	30
Носогубный треугольник	3	6	1	2	6	12
Подбородок	1	2	3	6	4	8
Волосистая часть головы	—		2	4	2	4
Ушная раковина	1	2	1	2	2	4
Туловище	3	6	3	6	7	14
Верхние конечности	1	2	1	2	2	3,3
Нижние конечности	1	2	—		1	2
Итого...	28	56	22	44	50	100

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата Мардил Селен при различных гистологических типах нодулярной базалиомы.

Материалы и методы

Лечение Мардил Селеном проводили 50 больным (28 женщинам и 22 мужчинам) солитарной нодулярной базалиомой в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст $46,7 \pm 4,4$ года). Давность заболевания варьировала от 1 года до 9 лет (в среднем $2,2 \pm 0,5$ года). Опухоль локализовалась на лице у 38 (76%) больных, на волосистой части головы у 2(4%), в области туловища у 7(14%), в области конечностей у 3(6%) (табл. 1).

Диаметр опухолей варьировал от 0,5 до 1,8 см, т. е. по Международной классификации опухолей они имели стадию T1N0M0.

Нодулярная базалиома у 13 (26%) больных (у 5 мужчин и у 8 женщин) была представлена ее язвенной разновидностью и у 7 больных из них была рецидивной. Такой нодулярно-язвенный базально-клеточный рак (БКР) у 3 больных был локализован на носу (у 2 больных рецидив наступал после хирургического иссечения, у 1 — после лазериндуцированной термотерапии), у 1 больного — на щеке (рецидив после ФДТ), у 2 — на виске (рецидив после хирургической эксцизии), у 2 — в периорбитальной области, у 2 — в носогубном треугольнике, у 1 — в области лба, у 1 — в области подбородка (рецидив после ФДТ), у 1 — на ушной раковине.

Диагноз БКР у 16 больных был подтвержден гистологическим, у 34 — цитологическим методом. Данные о гистологических типах БКР представлены в табл. 2.

Препарат Мардил Селен наносили пластиковым шпателем или с помощью прилагаемого стеклянного капилляра на предварительно обезжиренную 70% спиртом поверхность

Таблица 2

Особенности гистологического типа опухолей

Гистологический тип	Женщины	Мужчины	Всего
Нодулярный солидный	1	1	2
Нодулярный аденоидный	1	1	2
Микронодулярный	2	1	3
Солидный + микронодулярный	2	1	3
Солидно-инфильтративный	2	-	2
Микронодулярный + аденоидный	2	1	3
Итого...	10	6	16

образования. Обработку проводили за 4 аппликации, захватывая 1—2 мм видимо здоровой кожи до появления плотного беловато-серого окрашивания. Изменение окраски ткани происходило в течение 2—3 мин после нанесения препарата. Одновременно отмечено изменение консистенции новообразования, которая становилась более плотной. Максимальная дозировка Мардил Селена не превышала 0,2 мл на аппликацию. Обработку проводили на 1—22-е сутки.

Вокруг новообразования после аппликаций препарата Мардил Селен наблюдали транзиторную полоску гиперемии и отека, которая проходила через 24—48 ч после завершения процедуры. На следующий день после аппликации патологический очаг мумифицировался, приобрел темно-коричневый оттенок и резко уменьшался в размерах. Сформировавшийся таким образом струп между аппликациями Мардил Селена смазывали 10% раствором $KMnO_4$. Самопроизвольное отделение струпа отмечено через 2—4 нед после окончания лечения. Заживление проходило без осложнений.

При контрольном осмотре через 1 мес после лечения у всех пациентов на месте БКР оставалась незначительная застойная гиперемия и пигментация. При контрольном осмотре через 3 мес у 36 (72%) пациентов наблюдалось полное восстановление кожного покрова (реэпителизация), у 14 (28%) — на месте опухоли оставалась рубцовая атрофия. Излечение по данным клинической картины и результатам цитологического исследования было подтверждено у 48 (96%) пациентов. У 2 больных в рубце при цитологическом исследовании находили клетки базалиомы. Лечение было продолжено околоочаговыми инъекциями интрона А (интерферон- $\alpha 2b$).

Отдаленные результаты лечения прослежены в течение 1 года, рецидив отмечен у 2 больных в сроки 4 и 12 мес (микронодулярный и микронодулярно-со-



Рис. 1. Больная Т. Нодулярная базалиома. а — до лечения; б — через 3 мес после лечения.

ЛИТЕРАТУРА

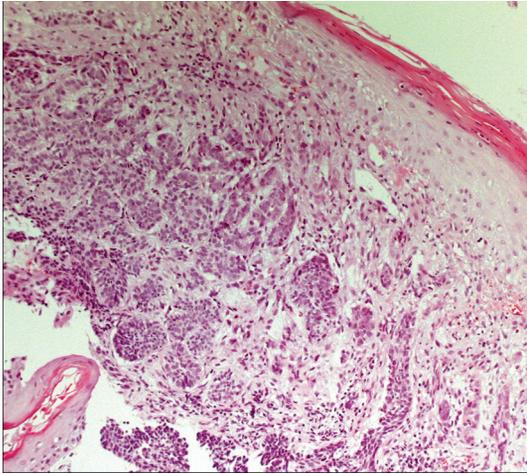


Рис. 2. Базалиома солидно-микронодулярный тип. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

лидный тип нодулярно-язвенного БКР носа). Для лечения рецидивов использовали интрон А.

Клинический пример

Больная Т., 42 лет, служащая, обратилась с жалобами на новообразование в области носа. Больна в течение 2,5 года, когда впервые на левом крыле носа заметила узелок цвета нормальной кожи размером с булавочную головку. Постепенно он увеличивался в размере, в связи с чем обратилась за медицинской помощью в нашу клинику. Ранее по этому поводу за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно не лечилась.

Пациентка имеет второй фототип кожи (по Фицпатрику), ежегодно в течение 10 лет проводила отпуск на морском побережье в местах повышенной инсоляции. Из сопутствующих заболеваний отмечает хронический гастрит. Вредные привычки отрицает. Профессиональных вредностей нет.

При поступлении на коже левого крыла носа узел размером 1,1×0,7 см цвета нормальной кожи с телеангиэктазиями на поверхности, границы очага четкие, консистенция плотнo-эластическая. В центре узла западение, по периферии — валик, состоящий из отдельных узелков. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1, а).

Для подтверждения клинического диагноза базалиомы T1N0M0 произведена биопсия образования с последующим гистологическим исследованием. Гистологическая картина соответствует солидно-микронодулярной базалиоме (рис. 2).

Больной назначено лечение препаратом Мардил Селен, 0,2 мл на аппликацию. Обработку проводили на 1, 2 и 8-е сутки.

При контрольном осмотре через 3 мес на месте образования отмечен атрофический рубчик (рис. 1, б). При цитологическом исследовании материала с рубца опухолевые клетки не обнаружены. Через 1 год после лечения признаков рецидива не отмечено.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Мардил Селена в лечении первичного и рецидивного нодулярного и нодулярно-язвенного БКР. Метод характеризуется высокой комплаентностью и хорошиими косметическими результатами.

1. Гармонов А.А. Некоторые аспекты патогенеза базальноклеточного рака кожи и его лечение с помощью радиохирургии и иммунокоррекции интерфероном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
2. Писклакова Т.П. Базально-клеточный рак кожи и его классификация. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 6: 6—7.
3. Coebergh J.W., Neumann H.A., Vrints L.W., van der Heijden L., Meijer W.J., Verhagen-Teulings M.T. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975—1988: a registry-based study. Br. J. Dermatol. 1991; 125(4): 353—9.
4. Gollnick H., Barona C.G., Frank R.G., Ruzicka T., Megahed M., Maus J., Munzel U. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. Eur. J. Dermatol. 2008; 18(6): 677—82.
5. Chren M.M., Torres J.S., Stuart S.E., Bertenthal D., Labrador R.J., Boscardin W.J. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: A prospective cohort study. Arch. Dermatol. 2011; 147(5): 540—4.
6. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М.: Медицина; 2003.
7. Sexton M., Jones G.B., Meloney M. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 23(6, Pt 1): 1118—26.
8. Hendrix J.D., Parlette H.L. Micronodular basal cell carcinoma. A deceptive histologic subtype with frequent clinicall andetected tumor extension. Arch. Dermatol. 1996; 132(3): 295—8.
9. Staub G., Revol M., May P., Bayol J.C., Verola O., Servant J.M. Excision skin margin and recurrence rate of skin cancer: a prospective study of 844 cases. Ann. Chir. Plast. Esthet. 2008; 53(5): 389—98.
10. Farhadi M., Kamrava S.K., Behzadi A.H., Rafiezadeh P., Asghari A., Rezvan F., Maleki S. The efficacy of photodynamic therapy in treatment of recurrent squamous cell and basal cell carcinoma. J. Drugs Dermatol. 2010; 9(2): 122—6.
11. Walling H.W., Fosko S.W., Geraminejad P.A., Whitaker D.C., Arpey C.J. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. Cancer Metastasis Rev. 2004; 23(3—4): 389—402.
12. Lo J.S., Snow S.N., Reizner G.T., Mohs F.E., Larson P.O., Hruza G.J. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of literature. J. Am. Acad. Dermatol. 1991; 24(5, Pt 1): 715—9.
13. Апатенко А.П. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. М.: Медицина; 1973.
14. Wade T.R., Ackerman A.B. The many faces of basal-cell carcinoma. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1978; 4(1): 23—8.
15. Frankel A., Goldenberg G. Presentations and treatment of basal cell carcinoma: a review. <http://www.bmctoday.net/cutaneousoncologytoday/2011october>
16. Хлебникова А.Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности базально-клеточного рака кожи и комплексный метод его лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
17. Молочков В.А., Марди Ш. Новые подходы к лечению немеланотического рака кожи. Альманах клинической медицины. 2007; 15: 235—8.

Поступила 02.11.12