

**ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ РАННИХ ПРИЗНАКОВ
ПОВЕРХНОСТНО-РАСПРОСТРАНЯЮЩИХСЯ МЕЛАНОМ****В.Г.Черенков, К.Г.Пасевич*, В.А.Кабилов, И.В.Гулков, М.Е.Рисс, Е.С.Науменко****DIGITAL TECHNOLOGIES FOR DIAGNOSING THE EARLY SIGNS OF SUPERFICIAL MELANOMA****V.G.Cherenkov, K.G.Pasevich*, V.A.Kabirov, I.V.Gulkov, M.E.Riess, E.S.Naumenko***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, v.g.cherenkov@yandex.ru
Областной клинический онкологический диспансер, Великий Новгород

Представлен краткий анализ состояния диагностики меланом кожи в регионе. Показано, что заболеваемость этой патологией за последнее десятилетие увеличилась более чем в 1,5 раза. Процент узловых меланом кожи, требующих более дорогостоящего лечения, чем ранние поверхностно-распространяющиеся формы, составляет 47%. В целях более раннего обнаружения меланом кожи и активизации пигментных невусов нами разработан неинвазивный способ ZOOM-диагностики портативным USB-микроскопом с цифровой передачей на компьютер и предварительным окрашиванием патологического процесса по типу Ван-Гизона — пикрофуксином. При этом волокна соединительной ткани окрашиваются в желтый цвет, а коллагеновые (ретикулярные) — в ярко-красный, создавая ромбовидную сеть. При активизации или трансформации пигментных невусов происходят структурные изменения, которые можно зафиксировать на экране, создавать библиотеку с эталонами. Метод прост, апробирован у 39 пациентов и может быть использован на этапе первичного звена или направлен для дистанционного консультирования.

Ключевые слова: пигментные невусы, USB-микроскоп, пикрофуксин, цифровая передача на компьютер

The article presents a brief analysis of the diagnosis of skin melanomas in the region. It is shown that the incidence of this pathology over the past decade has increased more than 1.5 times. The percentage of nodular melanomas of the skin is 47%, requiring more expensive treatment than early superficially spreading forms. For the purpose of earlier detection of skin melanomas and activation of pigment nevi, we have developed a non-invasive method of ZOOM-diagnosis by a portable USB microscope with digital transmission to a computer and preliminary staining of the pathological process by the Van Gieson type-picrofuchsin. In this case, the connective tissue fibers are coloured yellow, and collagen (reticular) in bright red, creating a diamond-shaped network. When activating the transformation of pigment nevi, structural changes occur that fix on the screen, create a library with standards. The method is simple, tested in 39 patients and can be used at the primary care stage or sent for remote counseling.

Keywords: pigmented nevi, USB microscope, picrofuchsin, digital transfer to a computer

Нет ни одного человека, у которого бы не было не менее 10 пигментных невусов. Частота меланом кожи (МК) за последнее десятилетие увеличилась почти в 2 раза, преимущественно среди лиц среднего и пожилого возраста в связи с увлечением загаром и увеличением частоты запущенных случаев и летальности первого года — 10% и 19% соответственно [1].

По мнению многих авторов [2,3], фаза горизонтального роста (обычно до 6 мм) сменяет фазу радиального роста и является признаком прогрессии.

МК чаще развивается у женщин в возрасте 30-60 лет. Проявления ее разнообразны. МК во 2-й фазе может стремительно развиваться и метастазировать. Чтобы это предотвратить, важно диагностировать новообразование в фазе горизонтального роста.

МК может развиваться как на фоне существующего невуса, так и на неизменной коже. Выделяют следующие признаки злокачественной трансформации пигментных образований кожи (метод ABCDE): А — асимметричная форма образования; В (borders) — неправильные, нечеткие очертания края; С (color) — разнородная окраска; D (diameter) — диаметр образования; Е (evolution) — эволюция/развитие (изменения, происходящие в пигментном образовании). Однако клинические признаки не всегда являются ранними, поэтому любое пигментное образование должно быть в обязательном порядке осмотрено специалистом. Дополнительно к визуальному осмотру проводится дерматоскопия, повышающая эффек-

тивность диагностики первичной меланомы. Ряд авторов допускают для постановки диагноза первичной МК проведение биопсии путем соскоба или взятия кусочка ткани для морфологического исследования [2]. Однако это инвазивный метод и должен выполняться только специалистом перед операцией. На уровне первичного звена должны придерживаться принципа «Non tange me» (не трогай меня).

В России за последние 10 лет заболеваемость МК увеличилась с 42,7 до 64,1 на 100 тыс. населения (более чем на 9%)

Цель исследования: оценить состояние диагностики меланом кожи в регионе и разработать неинвазивный метод выявления признаков активизации пигментных невусов и поверхностно распространяющихся меланом.

Материал и методы

С 2014 по 2018 гг. в Новгородской области взято на учет 276 пациентов с меланомами кожи в возрасте от 22 до 75 лет (101 мужчина и 182 женщины). Число заболевших МК последние 5 лет с определенными колебаниями демонстрирует тенденцию к стабилизации с превышением заболеваемости среди женщин на 8,2%. Но если сравнивать за более длительный период (табл.1), число заболевших увеличилось более чем в 1,6 раза, что связано с изменением стиля жизни. Тенденция моды к загару привела к тому, что значительно увеличилось суммарное

время и площадь воздействия УФИ на кожу человека, эволюционно к этому не адаптированную.

Таблица 1

Сравнительные данные заболеваемости и смертности от МК в Новгородской области (2009-2018 гг. в абс.ч.)

Показатели Годы	Число заболевших	Число умерших
2009	37	15
2014	61	18
2015	51	18
2016	62	15
2017	41	19
2018	61	16

По результатам статистики в области в большинстве своем регистрируются узловые МК (47%), характеризующиеся первичным вертикальным ростом, что обусловлено несвоевременной диагностикой и поздним обращением пациентов. Вместе с тем, несмотря на сложившуюся ситуацию, число умерших в последние годы возросло незначительно, что связано с более затратным лечением (расширением объема операций с пластикой, применением адъювантной иммунотерапии и таргетных препаратов). Наиболее распространенным методом диагностики МК является дерматоскопия, позволяющая обычно 10-кратно увеличивать изображения поверхностных структур опухоли. Врач наносит на родинку специальное иммерсионное масло, прикладывает к ней дерматоскоп. Источник света подается сбоку под углом, в результате отражаются некоторые поверхностные структуры, которые затем анализируют.

Основными недостатками этого варианта дерматоскопии являются: невозможность осмотра дерматоскопом более глубоких слоев; отсутствие собственного освещения; осмотр одним специалистом; невозможность фотодокументирования и проведения телемедицинского консультирования в режиме online с ведущими специалистами.

С целью ZOOM-диагностики поверхностно распространяющихся МК и признаков активизации пигментных невусов нами использован недорогостоящий портативный USB-микроскоп с увеличением от $\times 50$ до $\times 500$ со встроенной подсветкой, подключаемый к компьютеру.

Для изучения структур соединительной ткани при подозрении на трансформацию невуса нами проводилась окраска по Ван Гизону кисточкой на 5-10 мин. Красителем служила смесь кислого фуксина и пикриновой кислоты (пикрофуксин). При поверхностных формах пигментных новообразований краситель проникает через эпителий кожи, при этом фуксин окрашивает в ярко-красный цвет коллагеновые волокна, расположенные в дерме в норме в виде ромбов (рис.1), пикрин добавляет другим структурам ткани желтый и другие цвета, которые при меланоме становятся хаотично или ассиметрично расположенными. Как известно, Кларк выделял 5 уровней инвазии: I — меланомы in situ: меланомные клетки не распространяются на базальную мембрану; II — инвазия сосочкового слоя дермы; III — заполнение сосочкового слоя дермы до ретикулярного слоя; IV — проникновение в коллагеновые волокна ретикулярного слоя; V — инвазия подкожной жировой клетчатки.

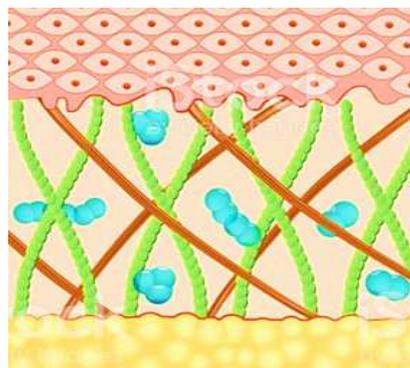


Рис.1. Схематичное изображение строения кожи (коллагеновые волокна, расположенные в IV слое, образуют ромбовидный каркас ярко-красного цвета под влиянием красителя)

Таблица 2

Вес признаков или изменений в баллах (посл. 3-6 мес.)

№	Признаки пигментного новообразования	Нет	По одну сторону оси	По обе стороны оси
1	Ассиметрия и/или изменения внешних контуров всего невуса	0	1	2
2	Ассиметрия коллагеновых и др волокон вокруг невуса	0	1	2
3	Ассиметрия в цвете: серо-голубой, черный, бежевый, красный, белый	0	1	2
4	Яркокрасные коллагеновые ячейки неодинаковы по размерам и форме	0	1	2
5	Отсутствие кожного рисунка, бесструктурных образований иногда появление блеска	0	1	2
6	Коллагеновые волокна, формирующие перегородки по толщине и окраске, резко обрываются по периферии очага	0	1	2
7	Глобулярная модель. Разные по размеру и окраске глобулы, появление серо-синих и/или красноватых тонов	0	1	2
8	Глобулы хаотично расположены, границы резко обрываются	0	1	2
9	Образование расплывчатых пятен, точек, клякс. Разной окраски	0	1	2
10	Появление более черных глобул по периферии, признаки роста невуса	0	1	2
11	Атипичная коллагеновая сеть с образованием клубочков и пятен — признаки начала формирования сателлитов	0	1	2

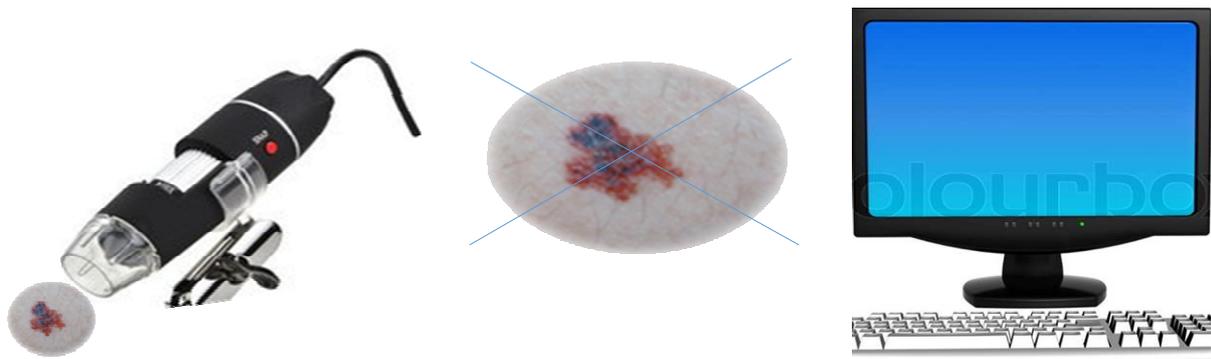


Рис.2. Общая схема диагностики поверхностно-распространяющихся меланомных новообразований

Используя портативный USB-микроскоп с цифровой трансформацией изображения на экране монитора пигментного невуса или другого патологического очага с окрашиванием и увеличением на весь экран, в зависимости от компьютера или ноутбука, мы получали информацию из более глубоких слоев (как минимум глубже сосочкового слоя — где располагаются коллагеновые волокна). В целях топографической оценки по сегментам с одного угла до другого наносили две линии, предусмотренные во вставке компьютера. Линии накладывали на фиксированную цифровую фотографию (рис.2). Затем проводили визуальную интерпретацию увеличенных и окрашенных структур пигментного невуса по сегментам. Для объективизации оценки признаков озлокачествления пигментных опухолей кожи использовали математическую сумму микроморфологических признаков (ММП), представленных в табл.2.

Суммируем баллы и получаем математические микроморфологические признаки (ММП):

1. Доброкачественное новообразование — от 0 до 5 баллов.
2. Пограничное новообразование — от 5 баллов.
3. Злокачественное новообразование — от 6 баллов.

Данный способ апробирован на 39 пациентах на базе областного клинического онкологического диспансера (подана заявка на изобретение).

Таблица 3

Результаты ZOOM диагностики с окрашиванием пикрофуксином

№	Нозология	Число пациентов	Диагноз	
			Подтвержден	Установлена трансформация
1	Старческий кератоз	2	2	—
2	Пограничный невус	13	9	4
3	Внутридермальный невус	9	9	—
4	Смешанный невус	8	7	1
5	Меланоз Дюбрейля	2	—	2
6	Активизация невуса	5	1	4
	Всего	39	28	11

В результате клинического осмотра сделано заключение, что у 9 пациентов имеется внутридермальный невус, у 2 — старческий кератоз и у 8 — смешанные невусы. В 2 случаях установлен меланоз Дюбрейля. У 13 человек выявлены пограничные невусы. Кроме того, у 5 пациентов возникло подозрение на активизацию процесса.

Как видно из табл.3, применение ZOOM-диагностики с окрашиванием у 11 пациентов (28,2%) выявило признаки трансформации в злокачественное новообразование, из них в одном случае при гистологическом исследовании после операции оказалась меланоцитарная дисплазия.

В качестве иллюстрации приводим несколько примеров (Рис.3-5).

На рис.3 пигментная сеть неравномерно темно-го цвета располагается по центру — 2 балла; вокруг коллагенноз ярко-красный безструктурный — 2; в верхнем сегменте коллагенноз ассиметрично просвечивает в центре — 2 балла. ММП = 2 + 2 + 2 = 6 баллов. Заключение: потенциально злокачественное новообразование.

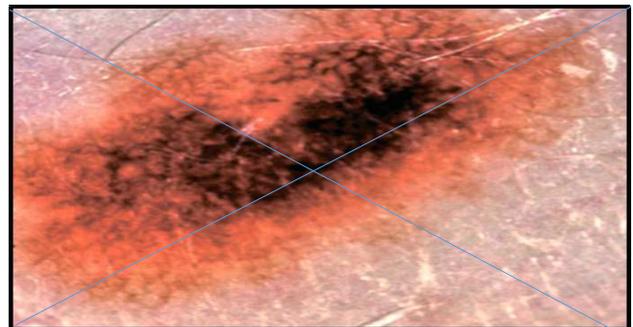


Рис.3. Пограничный пигментный невус с первыми признаками трансформации

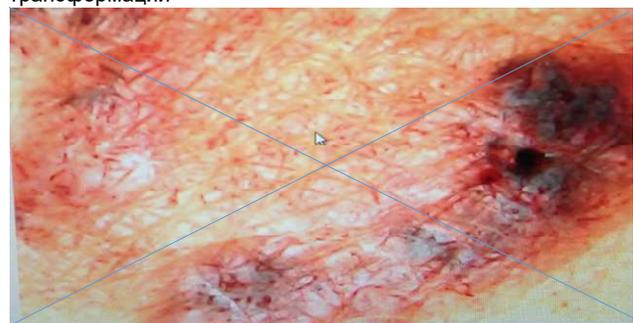


Рис.4. Поверхностно-распространяющаяся меланома с разной степенью пигментации (гистология №30174 от 16.10.19)

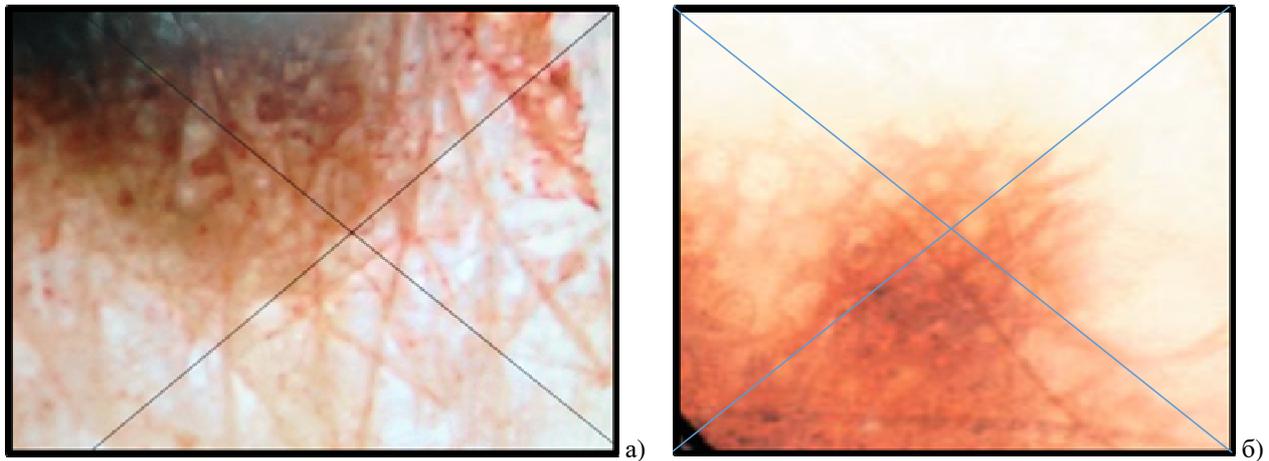


Рис.5. Края пигментных новообразований, после окрашивания пикрофуксином: а) коллагеновые волокна относительно равномерно отходят от доброкачественного пигментного невуса; б) коллагеновые волокна отходят хаотично, обрываются и образуют клубок с точечными вкраплениями, свидетельствуя о начале появления сателлита

На рис.4 изображена меланома с разной степенью пигментации — 2 и неправильными границами из меланоза Дюбрейля — 2; ярко-красные неровные коллагеновые волокна и желтая соединительная по разным сегментам — 2; ткань образуют хаотичную сеть с участками их обрыва, глыбками пигмента — 2, белесоватые пятна преимущественно в нижнем и левом сегментах — 2. ММП= 2+ 2+ 2+ 2+ 2 = 10. Диагноз: поверхностно-распространяющаяся меланома. Толщина пигментного новообразования — 0,6 мм.

Таким образом, предварительные данные микроскопии невуса со специальным красителем позволяют выявить внутреннее структурное положение волокон, в том числе коллагеновых, по краям. При других методах получить это не представляется возможным. Применение данной методики может быть использовано для дистанционного консультирования.

Важным аспектом повышения эффективности диагностики ранних форм меланом является проведение «Дня открытых дверей» не реже 2-х раз в год с осмотром всех родинок и пигментных пятен, обучение населения методам самообследования и обращение непосредственно в специализированное учреждение при малейших изменениях пигментного невуса. Возникает необходимость оснащения районных онкологов компьютерной техникой и портативными USB-микроскопами.

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018. 250 с.

2. Алиев М.Д., Бохан Б.Ю., Демидов Л.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи. М., 2014. 11 с.
3. Шатилова А.А., Акимова А.Д., Жизневский Р. Алгоритм патоморфологической диагностики меланом и невусов [Электронный ресурс] // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. ст. по мат. XLVII междунар. студ. научно-практ. конф. №11(46). URL: [https://sibac.info/archive/nature/11\(46\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/11(46).pdf) (дата обращения: 10.03.2020).
4. Вельшер Л.З. Аутофлюоресцентная диагностика пигментных новообразований кожи // Мат. VI Всерос. съезда онкологов. 2005. Т.2. С.106-107.
5. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. et al. A meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical nevi // EUR J Cancer. 2005. V.41. P.28-44.

References

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / ed. by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow, MNIONI Publ., 2018. 50 p.
2. Aliyev M.D., Bokhyan B.YU., Demidov L.V. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh melanomoy kozhi [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with melanoma of the skin]. Moscow, 2014. 11 p.
3. Shatilova A.A., Akimova A.D., Zhiznevskiy R. Algoritm patomorfologicheskoy diagnostiki melanom i nevusov [Algorithm of pathomorphological diagnosis of melanomas and nevi]. Scientific community of students of the XXI century. Natural sciences. Coll. of papers. Available at: [https://sibac.info/archive/nature/11\(46\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/11(46).pdf) (accessed: 10.03.2020).
4. Vel'sher L.Z. et al. Autoflyuorescentnaya diagnostika pigmentnykh novoobrazovaniy kozhi [Autofluorescence diagnostics of pigmented skin neoplasms]. Modern technologies in Oncology. Coll. of papers, vol.2. Moscow, 2005, pp.106-107.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. A meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical nevi. EUR J Cancer, 2005, vol. 41, pp. 28-44.