

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

На правах рукописи

Прохоров Дмитрий Валерьевич

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА РАННИХ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВУСАМИ И МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

14.01.10 кожные и венерические болезни

14.01.12 онкология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор Притуло О.А.

Доктор медицинских наук, профессор Решетов И.В.

Москва – 2016

Оглавление

Введение.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Современные эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты меланомы кожи.....	16
1.2. Протеиназ-ингибиторный потенциал и гемостаз как маркеры канцерогенеза при опухолевом росте различной этиологии и меланоме кожи	37
1.3. Психологические и психопатологические свойства личности дерматоонкологических пациентов.....	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	63
2.1. Объем исследования и общая характеристика больных.....	63
2.2. Методики лабораторного обследования и оценки психоэмоционального статуса пациентов и статистической обработки полученных данных.....	74
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МК В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ И ДАННЫЕ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ МНК.....	81
3.1. Анализ эпидемиологических аспектов и организации раннего выявления больных меланомой кожи в Республике Крым за 2005-2014 гг.....	81
3.2. Характеристика факторов риска при наличии доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи.....	91
3.3. Анализ ошибок ранней диагностики меланомы кожи.....	97
3.4. Характеристика данных цифровой поверхностной эпилюминисцентной микроскопии (дерматоскопии).....	103
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНК... ..	113

4.1. Морфологические особенности диспластических невусов с различной степенью выраженности дисплазии	113
4.2. Ранние дифференциально-диагностические гистологические признаки меланомы кожи.....	117
4.3. Результаты иммуногистохимического исследования диспластических невусов (ДН) с дисплазией различной степени выраженности и меланомы Clark I.....	122
4.3.1. Иммуногистохимическое исследование маркеров апоптоза p53, bcl-2 и пролиферации Ki-67.....	122
4.3.2. Иммуногистохимическое исследование лимфоцитарных маркеров: CD-3, CD-8, CD-20, CD-56.....	126
4.4. Результаты электронной микроскопии интраэпидермального невуса, атипической меланоцитарной гиперплазии и меланомы Clark I.....	130
4.5. Состояние протеиназ-ингибиторного потенциала сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи.....	150
4.6. Состояние протеиназ-ингибиторного потенциала супернатанта гомогената кожи у пациентов с невусами и меланомой кожи.....	154
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МК В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ И ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ	161
5.1. Результаты исследования качества жизни у пациентов с невусами и меланомой кожи, их обсуждение	161
5.2. Возможности повышения эффективности активного выявления меланомы кожи.....	167
5.3. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с МНК.....	178
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	184

ВЫВОДЫ	201
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	204
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	206

Список сокращений

АТА	– антитриптическая активность
ДН	– диспластический невус
ЗНК	– злокачественные новообразования кожи
ЗНО	– злокачественные новообразования
ИГХ	– иммуногистохимия
КЖ	– качество жизни
КСИ	– кислотостабильные ингибиторы
МК	– меланома кожи
МНК	– меланоцитарные новообразования кожи
ПН	– пигментный невус
РК	– Республика Крым
СДФ	– социально-демографические факторы
ТПА	– трипсиноподобная активность
ТЭМ	- трансмиссионная электронная микроскопия
ЭПА	– эластазоподобная активность
α-ИП	α -ингибиторы протеиназ сыворотки крови

ВВЕДЕНИЕ

Значительную долю в структуре первичной обращаемости пациентов к дерматологу составляют больные с новообразованиями на коже и слизистых оболочках. Обширную группу новообразований кожи представляют собой меланоцитарные новообразования кожи, характеризующиеся большим разнообразием нозологических форм и их клинических проявлений. Согласно классификации меланоцитарных новообразований ВОЗ (Лион, 2006), они подразделяются на доброкачественные невусы и злокачественную меланому. По данным ряда авторов, частота трансформации предшествующих меланоцитарных невусов в меланому колеблется в широких пределах – от 8,4 до 50% случаев [Молочков В., 2007; Старинский В.В., Грецова О.П., 2011; Гельфонд М.Л. 2012; Имянитов Е.Н., 2012; Кубанова А.А., 2014; LeVoit P.E., Burg G., 2006].

Меланома кожи (МК) относится к разряду высокозлокачественных опухолей и составляет 1-4% всех онкологических заболеваний. При этом в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи МК занимает особое место. За последние 40 лет заболеваемость МК в мире возросла примерно в 3 раза. В России в течение последних 15 лет отмечается рост заболеваемости на 70% [Вагнер Р.И., Анисимов В.В., 1996; Дубенский В.В., Редько Р.В., 2002; Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., 2005; Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю., 2005; В.И. Чиссов, В.В. Старинский, 2013; Togawa Y., Kamada N. et al., 2010; Fernandes N.C., 2013]. Структурно составляя не более 4 % всех форм рака кожи, меланома дает от 65 до 79% всех летальных исходов в группе злокачественных опухолей кожи. Это объясняется способностью данного вида опухоли не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и, в значительно большей степени, к развитию отдаленных метастазов [Вельшер Л.З., Габуния З.Р., 2002; Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2002; Конопацкова О.М., 2003; Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., 2010].

В профилактике меланомы кожи большое значение имеет своевременное выявление предмеланомных поражений кожи, основными из которых являются так называемые диспластические меланоцитарные невусы (ДМН),

представляющие собой атипичические варианты обычных меланоцитарных невусов с явлениями внутриэпидермальной дисплазии. Согласно данным литературы, ДМН встречаются примерно у 2-3% всего населения земного шара и у одной трети больных с меланомой, поэтому лиц с ДМН следует относить к группе риска развития меланомы [Блинов Н., 2000; Молочков В., 2007; Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., 2009; Гельфонд М.Л., 2012; Германек П., Каприн Д., Александрова Л. М., 2014].

Многочисленные онкоэпидемиологические исследования указывают на значительную территориальную вариабельность заболеваемости МК. Приоритетные направления ранней диагностики и профилактики меланомы кожи среди населения должны основываться на региональных эпидемиологических особенностях и закономерностях распространения МК как среди всей популяции, так и у отдельных групп населения, проживающих на определенных территориях [Лемехов В.Г., 2001; Чиссов В.И., Старинский В.В., 2012; Имянитов Е.Н. 2012; Leiter U., Garbe C., 2008; Chen S.T., Geller A.C., 2013]. Одним из важных стратегических подходов к своевременному выявлению меланоцитарных новообразований кожи является их ранняя диагностика путем проведения профилактических и скрининговых мероприятий. Для этого применяют неинвазивные методы исследования кожных покровов, которые позволяют получить информацию об изучаемом объекте – кожных покровах и слизистых оболочках без нарушения его целостности. Одним из распространенных визуальных методов диагностики меланоцитарных новообразований кожи (МНК) является дерматоскопия. Одно только применение дерматоскопии по сравнению с осмотром невооруженным глазом позволяет увеличить чувствительность клинического обследования в плане выявления МНК и предраковых состояний с 54 до 79%. В течение многих лет разными исследовательскими группами проводилась разработка различных диагностических алгоритмов и дерматоскопических методов для ранней диагностики МНК – тестовые системы «ДОКТОР», ABCD(E), Glasgow, «ФИГАРО», Blinks и др. С развитием цифровых технологий к диагностическим алгоритмам добавились методы компьютерной

обработки изображений, полученных в ходе дерматоскопии (имидж-анализ), а также различные методы повышения информативности собственно дерматоскопической картины – цифровая дерматоскопия [Малышев А.С., Рукша Т.Г., 2009; Соколов Д.В., Булычова И.В., 2009; Харатишвили Т.К., Бельшева Т.С., 2010; Малишевская Н.П., Соколова А.В. 2014; Chen S.T., Geller A.C., 2013]. Актуальным является проведение анализа критериев дерматоскопической диагностики ДМН и МК с целью оптимизации ранней диагностики этих МНК.

Диагностика меланоцитарных новообразований кожи основывается на данных клинического обследования пациента и подтверждается гистологическим исследованием. Пятилетняя выживаемость больных меланомой зависит от глубины инвазии опухоли, которая может быть определена по Кларку или по Бреслоу [Горделадзе А.С., Новицкая Т.А., 2009; Мордовцева В.В., 2009; Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., 2012; Pozo L., 2001; Magro, C.M., 2006; Rabkin M.S., 2008; Clarke L.E., Fountaine T.J., 2009]. Морфологическая диагностика и дифференцирование МНК относятся к наиболее трудным разделам патоморфологии. По данным различных авторов, толщина опухоли остается наиболее точным параметром для прогноза при меланоме кожи, ни один из многих потенциальных маркеров не получил исчерпывающих доказательств возможности его рутинного использования для оценки клинического течения и исхода заболевания [Константинова М.М., 2007; Рязанцева А.А., Завалишина Л.Э., 2009; Хейнштейн В.А., Ивлева А.Г., 2015; Саламова И.В., Москалева О.Л., 2015; Barr R.J., Linden K.G., 2003; Barnhiil R.L., 2006]. В связи с этим актуализируется вопрос разработки алгоритма поэтапной морфологической диагностики у пациентов с МНК.

Различные группы протеиназ и их ингибиторы принимают активное участие в процессах канцерогенеза, влияя на ремоделирование опухолевой ткани. Неспецифические внутриклеточные протеиназы могут оказывать влияние на ключевые факторы запуска и регуляции процессов апоптоза [Веремеенко К.Н., Кизим А.И., 2000; Вартанян А.А., Бурова О.С., 2006; Кубышкин В.А., 2010; Джабаров Ф. Р., Розенко Л. Я., 2013; Дивоча В.А., Дерибон Е.Л., 2013; Палкина

Н.В., Швецова Ю.И., 2015]. Изучение протеолиза привлекает внимание в связи с тем, что его активация влияет на расщепление структуры соединительной ткани, фрагментов мембран и растворимых белков. Активация различных протеиназ, в большом количестве продуцируемых опухолевыми клетками, приводит к их попаданию в системный кровоток и реализации системных эффектов. Считается, что активация протеолиза способствует процессам прогрессии, инвазии и метастазированию опухоли [Гурин А.В., 2003; Котова Я.Н., Костанова Е.А., 2009; Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В., 2012; Козлова Л.С., Франциянц Е.М., 2014]. К показателям биологической агрессивности новообразования относят и систему гемостаза, которая находится в тесном взаимодействии с протеиназ-ингибиторным потенциалом макроорганизма [Данилов, И.П., 2005; Винокурова Е.А., 2006; Барсуков В.Ю. Плохов В.Н., 2007; Принькова Т.Ю., Прохорова В.И., 2012; Шилова А.Н., Лазарев А.Ф., 2014]. В связи, с чем представляет интерес изучение данных факторов при МНК и возможность использования полученных данных для ранней диагностики и анализа течения заболевания.

Влияние душевного состояния, взаимосвязь эмоций и центральной нервной системы является доказанным фактом в развитии и течении онкологических заболеваний. Также существует связь онкологии с низким социально-экономическим статусом [Адаскевич В.П., Дуброва В.П., 2003; Аравийская Е.Р., 2006; Моисеенко В.М., Чулкова В.А., 2007; Витенко И.С., Гуменюк Л.М., 2010]. Ухудшение психологической адаптации больных онкологическими заболеваниями кожи обусловлено и рядом социальных факторов. [Вассерман Л.И., Трифонова Е.А., 2008; Володин Б.Ю., 2009; Малкина-Пых И.Г., 2009; Кукшина А.А., Верещагина Д.А., 2013]. Наличие информации о качестве жизни (КЖ) пациента актуально как для специалистов клинической психологии, так и для дерматологов и онкологов. Коррекция своевременно распознанных психических расстройств у онкобольных и членов их семей улучшает КЖ больного, а в ряде случаев, наряду с другими формами терапии, способствует реконвалесценции [Мусаева Н.Э., Дыхно Ю.А., 2005; Лакосина Н.Д., 2007; Левин Т., Киссане А.Д., 2007; Балабуха О.С., 2010; Ненарокомов А., 2013].

Методология проведения профилактических мероприятий, направленных на выявление ранних форм МК предусматривает качественное преобразование системы оказания первичной и специализированной медицинской помощи, усиление роли и повышение ответственности первичного медико-санитарного звена в раннем выявлении МК, повышение онкологической настороженности и профессионализма медицинских работников в области дерматоонкологии [Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., 2010; Ахматова А.М., Потекаев Н.Н., 2012; Бакуров Е.В., 2012; Малишевская Н.П., Соколова А.В., 2014; Барчук А.А., Подольский М.Д., 2015].

Вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования – повышение эффективности диагностики, профилактики и лечения диспластических невусов и меланомы кожи путем междисциплинарного комплексного подхода.

Задачи исследования

1. Провести проспективное исследование состояния проблемы МК и ДН на примере населения Республики Крым.
2. Определить возможности ранней дооперационной диагностики диспластических невусов и меланомы кожи.
3. Изучить морфологические, ультраструктурные, функциональные особенности диспластического невуса и МК методом световой, трансмиссионной электронной микроскопии и ИГХ.
4. Оценить возможные предикторы ранней диагностики меланомоопасных новообразований кожи.
5. Разработать и внедрить в практическую деятельность систему целенаправленного поиска и клинико-лабораторные критерии ранней диагностики ДН и МК с оптимальной междисциплинарной маршрутизацией.
6. Оценить результаты внедрения диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию ранней диагностики и улучшения прогноза у пациентов с ДН и МК.

Научная новизна исследования

Впервые в РК проведено проспективное открытое моноцентровое рандомизированное исследование пациентов с ДН и МК. Проведена диагностика проблемы (2005-2014 гг.), обследованы когорты пациентов с ДН и МК, определены дефекты организации раннего выявления больных с МНК и МК, ограничивающие возможность осуществления профилактики злокачественных трансформаций предопухолевых патологий кожи и активного выявления больных на ранних стадиях опухолевого процесса.

На основе данных современных методов исследования изучены особенности меланоцитарных новообразований кожи, объективно отражающие как на системном, так и на местном уровне состояние морфологических параметров, показателей системы протеолиза, а также психоэмоционального статуса.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов клинического, дерматоскопического и морфологического исследований при ДН и ранних формах МК. Установлены характерные дерматоскопические критерии диагностики ДН и ранних форм МК.

На основе изучения гистологических, иммуногистохимических и электронномикроскопических признаков разработан комплексный морфологический подход для характеристики меланоцитарных новообразований кожи, способствующий дифференциальной диагностике этих новообразований и своевременному распознаванию начальных признаков малигнизации процесса.

В результате комплексного изучения процессов протеолиза впервые установлено значение их изменений при ДН и МК (патент №163342). Выявлено, что формирование меланомы проявляется активацией показателей неспецифических протеиназ на фоне угнетения протекторной активности их ингибиторов, как на системном, так и на местном уровнях.

В работе впервые в междисциплинарной практике (дерматология и онкология) проведено изучение показателей КЖ и социально-демографических факторов (СДФ) у пациентов с ДН и МК. Установлено, что неблагоприятные

СДФ негативно влияют на КЖ и усугубляют степень тяжести психологического дискомфорта.

Разработан алгоритм комплексной диагностики ранних признаков злокачественных новообразований меланоцитарного генеза.

На основе анализа комплекса морфологических и биохимических признаков разработаны критерии диагностики, дифференциальной диагностики и лечения диспластических невусов и начальных форм меланомы кожи.

Практическая значимость

Полученные региональные онкоэпидемиологические данные по МК в Республике Крым являются информационно-аналитической основой для разработки мероприятий по совершенствованию организации раннего выявления, скрининга, лечения и диспансерного наблюдения пациентов с МК и меланомоопасными новообразованиями кожи. Продемонстрирована практическая целесообразность скрининговых акций на междисциплинарной основе.

В результате исследования были установлены характерные дерматоскопические критерии диагностики ДН и ранних форм МК, которые могут быть использованы в широкой практике для улучшения результатов раннего выявления МК и повышения эффективности диагностики других МНК.

На основании комплексной оценки анамнестических, эпидемиологических, клинических, морфологических, биохимических данных разработан алгоритм ранней клинической дифференциальной диагностики МНК.

Результаты состояния протеиназ-ингибиторного потенциала позволяют расширить представления о механизмах возникновения и развития ДН и МК и могут быть отнесены к патогенетически обоснованным критериям для их диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и прогноза.

Получены данные, свидетельствующие о необходимости социально-психологической адаптации и психологической помощи пациентам, перенесшим удаление ДН и МК.

Результатом исследования является формирование новых междисциплинарных подходов в выявлении атипичных доброкачественных пигментных новообразований кожи и МК на ранней стадии развития, что позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, прогноз и эффективность профилактических мероприятий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Проведение междисциплинарных скрининговых обследований населения является важной составляющей ранней диагностики ДН и МК.

2. Выявление дерматоскопических, морфологических, биохимических предикторов ранней диагностики ДН и МК позволяет уменьшить объемы удаляемых тканей, повысить эстетические и функциональные результаты лечения, существенно улучшить прогноз заболевания и сформировать группу долгожителей для последующего пожизненного диспансерного наблюдения у врача-дерматолога и онколога.

3. Патоморфологическая оценка ДН и ранних форм МК должна включать комплекс объективных гистологических, иммуногистохимических, ультраструктурных критериев для разработки оптимальной тактики лечения, прогнозирования дальнейшего течения болезни и диспансерного наблюдения.

4. В ходе усугубления диспластических процессов, как на системном, так и на местном уровне происходит активация протеолитической активности, декомпенсация протекторного действия ингибиторов неспецифических протеиназ и снижение их способности подавлять нарастающие неопластические процессы. Развитие ранних форм МК характеризуется прогрессирующим повышением неспецифических протеиназ на фоне угнетения защитного действия их ингибиторов.

5. Активная хирургическая санация меланоцитарных новообразований с высоким потенциалом неблагоприятного прогноза относится к основным методам хирургической профилактики МК.

6. Оптимальной методикой целенаправленного поиска ранних форм МК является технология междисциплинарного многоцентрового обследования с сетевым покрытием всей территории проживания, что позволяет охватить максимальное количество населения и использовать возможности двух служб - дерматологической и онкологической.

Апробация

Диссертация апробирована на научно-практической конференции коллектива кафедры кожно-венерических болезней Медицинской академии им.С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им.В.И. Вернадского», протокол №1 от 10.12.2015 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 53 работы, в том числе 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК, а также получено 2 патента.

Материалы диссертации докладывались на: Межвузовских научно-практических конференциях молодых ученых, г.Симферополь (2007, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внутренней медицины: междисциплинарная интеграция», г. Львов (2008); научно-практических конференциях: «Актуальные проблемы современной медицины. Медицинская наука 2009», г. Полтава (2009); «Заболевания кожи и ее придатков. Проблемы старения кожи», г. Киев (2009); «Резистентные к терапии хронические дерматозы, связанные с возрастом», г. Киев (2010); Всеукраинской научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к профилактике и лечению хронических дерматозов», г. Харьков (2010). На конгрессах Евро-Азиатской Ассоциации Дерматовенерологов (г. Киев, 2011г; г. Москва, 2012 г.; г. Одесса, 2013 г.); на научно-практической конференции «Шаги к разработке стандартов диагностики и лечения болезней кожи и ИППП», г. Киев (2012); «От клинических руководств к унифицированным протоколам диагностики и лечения в дерматологии», г. Киев

(2013); «Достижения молодых ученых дерматовенерологов», г. Киев (2013); «Внедрение унифицированных протоколов в дерматовенерологии с учетом доказательной медицины», г. Киев (2014); VIII Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы научной и практической косметологии», г. Запорожье (2014); на XXXII Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: вчера, сегодня, завтра отечественной дерматологии», г. Москва (2015), на междисциплинарном медицинском форуме «Здравоохранение Севастополя» (2015); на конференции дерматовенерологов и косметологов Крымского федерального округа, г. Ялта (2015); на I научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки КФУ им.В.И. Вернадского», г.Симферополь (2015); на IV Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи «Междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Консенсус решений», г. Москва (2016).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 238 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5-ти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 354 источника, из них 217 отечественных и 147 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами, 62 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты меланомы кожи

Злокачественные новообразования кожи постепенно выходят на лидирующие позиции в структуре онкопатологии в России, ряде европейских стран и США. При оценке долгосрочных трендов заболеваемости МК можно четко проследить тенденцию по увеличению доли МК среди МНК [38, 225, 350].

Из всех злокачественных новообразований кожи меланома занимает третье место по частоте встречаемости, но при этом МК принадлежит первое место по смертности в данной группе. По данным популяционной статистики, меланома, составляя не более 4% от всех новообразований кожи, обуславливает до 80% летальности от МНК [145, 181, 205, 242, 260, 263, 350].

МК полиэтиологическое заболевание, в развитии которого играют роль как экзогенные, так и эндогенные факторы. По разным наблюдениям, из экзогенных факторов важнейшее значение придаётся инсоляции. Риск возникновения МК зависит как от солнечного облучения, так и от фототипа кожи. Многие исследования указывают на тесную взаимосвязь с возникновением МК и солнечного ожога в детстве. Влияние УФ отмечают также пациенты с ДН. При исследовании других внешних воздействий таких, как курение, диета, гормональная терапия, флуоресцентное облучение и стрессы чёткой связи между возникновением МК и вышеизложенными факторами данных не было выявлено [44, 57, 221, 236, 250, 262, 265, 304].

Большое значение имеют также эндогенные, генетические и конституциональные особенности – фототип кожи. Половое созревание, беременность, климактерические изменения в организме являются критическими периодами для активации и возможной малигнизации пигментных невусов [15, 38, 40, 295].

Наиболее подвержены развитию МК люди со светлыми или рыжими волосами, голубыми глазами, многочисленными веснушками, плохо загорающие и легко получающие солнечные ожоги. Примечательно что, у китайцев МК встречается чаще, чем у индейцев Нового Света. У африканцев МК встречается в 5-7 раз реже, чем у лиц европейского происхождения, причём в 80% случаев наблюдается акральная форма опухоли [15, 42, 68, 248].

Значительную роль в возникновении МК у белокожего населения играет наличие как обычных, так и диспластических невусов [108]. Данные, основанные на клинических наблюдениях, показали, что около половины случаев МК возникает из предшествующих невусов, причем, только в 30% наблюдений удаётся установить такую зависимость на основании результатов патогистологических исследований [122, 131]. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что количество меланоцитарных невусов на теле пропорционально риску возможного развития МК [239, 265, 345, 351].

В пользу того факта, что предшественниками МК могут стать меланоцитарные невусы, говорит обнаружение остатков доброкачественных меланоцитарных новообразований в 20-60% гистологических препаратов с МК [343].

Риск возникновения МК, даже в молодом возрасте, повышается у пациентов с диспластическими невусами при наличии МК в семейном анамнезе. Существует прямая зависимость между количеством доброкачественных невусов и риском развития МК при поверхностно распространяющейся форме МК, тогда как возникновение лентиго-меланомы в большей степени зависит от фототипа кожи и цвета волос [249, 264]. Веснушки не являются фактором возникновения МК, однако, они в какой-то степени демонстрируют склонность кожи к возникновению простых невусов и солнечного лентиго [265].

По данным ряда исследований ДН является переходным этапом в развитии МК из доброкачественного невуса [245, 255]. Выявление и наблюдение за новообразованиями, являющимися предшественниками МК, является важным

компонентом ранней диагностики МК. Распространённость ДН в различных популяциях составляет от 1,8 до 9%. В результате исследований распространённости ДН среди белого населения было установлено, что ДН встречается менее, чем у 10% населения. В популяции Новой Зеландии ДН клинически выявляется у 17% мужчин в возрасте от 30 до 39 лет [247]. В США у 4,6 миллионов человек имеются ДН, у 32 тысяч из которых заболевание носит семейный характер [256].

Неоднозначность статистических данных, приводимых разными авторами, может быть обусловлена тем, что некоторые из выше указанных исследователей, например, Сооке, основывались лишь на клинических критериях ДН при постановке диагноза, не проводя гистологического контроля и не прибегая к помощи других современных методов диагностики, что могло приводить к ошибкам диагностики данного заболевания [247].

Несмотря на имеющиеся клинические характеристики, не всегда отмечается соответствие между клинической и гистологической дисплазией. По данным Black W.C., 1990, при исследовании невусов с клинической дисплазией, удалённых у 1000 пациентов, гистологически выраженная дисплазия обнаруживалась в 54,7% случаев, тогда как у 20,4% пациентов в гистологических препаратах признаки дисплазии были менее убедительны [231]. Клиническая картина дисплазии в ряде случаев неспецифична и не подтверждается гистологически, была исследована чувствительность и специфичность анализа клинической картины, учитывая размер ДН. Показано, что чувствительность диагностики ДН варьировала от 27,2% в группе А (размер невуса от 3 до 5 мм) до 69,8% в группе В (размер невуса >5 мм). Несоответствие клинической картины ДН гистологическим проявлениям дисплазии уменьшается по мере увеличения размеров невуса. Так, при размере ДН от 3 до 5 мм, это несоответствие составляет 53,3%, а при размере невусов >5 мм – 16,6%. Таким образом, только у невусов более 5 мм в диаметре клиническая картина ДН чаще находит свое гистологическое подтверждение [84]. По данным Соколова Д.В., 2009, только в

25% случаев при клинически диагностированных атипичных невусах, диагноз подтверждался гистологически [174].

Встречаются как единичные, так и множественные ДН, количество которых может быть больше 100. Причём, надо отметить, что множественные диспластические невусы могут быть как спорадическими, так и генетически детерминированными. Последнее свидетельствует о наследственной предрасположенности человека к развитию такого заболевания, как синдром диспластических невусов (СДН), или FAMMM синдром. До настоящего времени не выработано единое определение СДН. СДН имеет следующие признаки:

- Тип А: спорадический ДН без МК;
- Тип В: семейный ДН без МК;
- Тип С: спорадический диспластический невус с МК;
- Тип D1: семейный диспластический невус при наличии хотя бы одного случая МК в семейном анамнезе;
- Тип D2: семейный ДН с наличием 2 и более случаев МК в семейном анамнезе [153].

По определению Корф А.В. и соавторов, СДН имеет следующие признаки: наличие у пациентов диспластических невусов при общем количестве меланоцитарных невусов превышающем сто, часть из которых размером более 8 мм [285]. Анализ литературы свидетельствует об отсутствии единого понятия о СДН, что осложняет диагностику СДН, приводя в свою очередь к недооценке факторов риска развития МК и, вследствие этого, к её поздней диагностике [349].

Исследования Червонной Л.В. показали, что ДН имеет три варианта развития. Так, в 53% наблюдений отмечались дисплазия эпидермальных меланоцитов, акантоз и реактивный лимфоплазмоцитарный инфильтрат в дерме, в 30% наблюдений эти изменения сочетались с элементами простого внутридермального невуса и в 17% случаев выявлены характерные признаки минимальной МК. Что касается возникновения МК на фоне спорадического ДН, то, по данным автора, это происходит в 6 – 15% случаев [204].

Гистологически отмечается 3 степени дисплазии ДН:

- первая степень (стадия эфелида) – отмечается небольшая степень пролиферации - увеличение числа меланоцитов в базальном слое и наружных слоях эпидермиса, чаще в виде цепочек и небольших групп.

- при второй степени дисплазии (стадия лентиго) – пролиферация меланоцитов более выражена. Местами меланоциты полностью заменяют базальный ряд кератиноцитов. Признаки атипичности клеток более выражены по сравнению с первой степенью.

- третья степень характеризуется увеличением размеров гнездных скоплений меланоцитов. Достаточно сложно дифференцировать эту степень и злокачественную меланому первого уровня инвазии по Clarke. С целью диагностики и дифференциальной диагностики ДН проводится эксцизионная биопсия с захватом 2 мм от края при опухоли менее 1,5 см в диаметре [204].

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют, что пациенты с ДН и со множественными меланокитарными невусами имеют высокий риск развития МК, в связи с чем, нуждаются в тщательном динамическом наблюдении с целью выявления МК на ранних стадиях.

Заболеваемость МК составляет от 3,5–4,1 случаев на 100 тыс. населения в РФ, до 15/100000 в США и Северной Европе, 30-50/100000 в Австралии [226, 301]. Уровень заболеваемости МК в РФ за последние 22 года вырос более, чем в два раза: с 2,1/100000 в 1992 г. до 5,4/100000 в 2014 г. Ежегодно в стране диагностируется более 5500 новых случаев МК. Причем женское население поражается меланомой в 1,3 раза чаще, чем мужское. Темпы ежегодного прироста заболеваемости меланомой являются одними из самых высоких среди других злокачественных патологий. За последние десять лет среднегодовой темп прироста МК в РФ составил 2,59%, общий прирост – 30,23%. При этом общемировые показатели за аналогичный период составляют: среднегодовой темп прироста – 1,63% и общий прирост – 17,96%. МК болеют преимущественно люди среднего и старшего возраста. У женщин заболеваемость растет, начиная с возрастного интервала 40–44 года, и достигает максимума в возрастной группе 75–79 лет, у мужчин заболеваемость растет в возрасте 50–54 лет и достигает

максимума в возрасте 75–79 лет. Неуклонно растет число умерших от МК в РФ – 1282 случая в 2003 г., 1444 в 2008 г. и 1601 в 2013 г. Среднегодовой темп прироста смертности в РФ от МК за 2003–2013 гг. – 2,03%, общий прирост – 22,84%. Общемировые показатели по МК за аналогичный период составляют: среднегодовой темп прироста – 0,96 и общий прирост 10,18% [53, 75, 145, 181, 205, 243, 263, 279].

Несмотря на визуальность локализации, пятилетняя выживаемость больных меланомой кожи составляет 62,5% в РФ [75, 205], в то время как в США – 88,0% [263]. Меланома относится к тем немногим злокачественным опухолям, в диагностике и лечении которых уже сегодня можно достичь значительного успеха. Сравнивая отечественные показатели с зарубежными, можно утверждать, что в РФ еще не использованы значительные резервы в плане своевременной диагностики и лечения таких больных. Подсчеты показывают, что за чертой наших диагностических возможностей ежегодно находится не менее 800–1000 человек с меланомой *in situ*. Понятно, что своевременное выявление злокачественного роста у этих лиц позволило бы реально повлиять на показатели выживаемости и только тогда можно было бы говорить о меланоме, как о потенциально курабельной опухоли также и в РФ [13, 15, 281].

В современной медицине важнейшее значение имеет интерпретация, анализ и дальнейшая разработка диагностических и прогностических критериев МК. Наиболее важным прогностическим параметром является толщина опухоли. Пациенты, у которых толщина меланомы не превышала одного миллиметра, имели 10-летнюю выживаемость более, чем в 90% случаев [224, 301]. В настоящее время считается, что толщина опухоли является более важным показателем, чем глубина инвазии меланомы по Clarke. Только для меланомы толщиной ≤ 1 мм глубина инвазии в дерму является статистически значимой [222, 223].

Меланома с горизонтальным ростом традиционно считается прогностически более благоприятной, чем нодулярная меланома. Пятилетняя выживаемость больных при меланомах с горизонтальной (плоской) формой роста

достигала $70,7 \pm 2,5\%$, а при узловых меланомах только $43,9 \pm 3,0\%$ [26]. Однако в другом исследовании оказалось, что при одинаковой толщине опухолей (в пределах от 1,0 мм до 7,0 мм) показатель 10-летней выживаемости больных почти не отличался при двух клинических формах роста меланомы. При этом толщина опухоли пропорционально коррелировала с риском возникновения рецидивов, промежуточных и отдаленных метастазов и имела решающее значение в определении объема хирургического вмешательства [252]. При толщине первичной меланомы от 0,4 до 0,8 см вероятность 5-летней выживаемости после операции составляет от 51 до 80%, учитывая наличие язвы и глубину инвазии. А при толщине меланомы более 0,8 см показатель выживания уменьшается до 43% [236].

Высота экзофитной части опухоли также значительно влияет на продолжительность выживания. Если меланома выступала над поверхностью кожи до 0,5 см, пятилетняя выживаемость составляла $64,9 \pm 2,5\%$ больных, а при высоте опухоли более 0,5 см, – только $38,9 \pm 3,6$ [27].

Локализация меланомы, толщина и язвенная поверхность — это основные прогностические факторы, определяющие вероятность рецидива и смерти больных в течение двух лет после хирургического лечения [27, 42, 241]. Так, при меланоме толщиной 0,4–0,8 см с изъязвлением и локализацией на конечностях ожидается $47,0 \pm 5,0\%$ вероятности возникновения рецидива и $18,0 \pm 4,0\%$ вероятности смерти больного. При локализации опухоли на туловище эти показатели составляют соответственно $52,0 \pm 5,0\%$ и $29,0 \pm 5,0\%$. В случае меланомы толщиной более 0,8 см вероятность рецидива возрастает до $69,0 \pm 7,0\%$, а смерти до $43,0 \pm 8,0\%$ в течение первых двух лет после установления диагноза [314, 332].

Существует ряд прогностических факторов, которые повышают метастатический потенциал поверхностной ("тонкой") меланомы, к ним относятся: мужской пол, локализация опухоли на туловище, третий—пятый уровень инвазии по Clarke, изъязвления поверхности и признаки регрессии. Если

"тонкая" меланома имеет три и более из перечисленных выше признаков, она рассматривается как потенциально смертельная, и для таких больных необходимо применять схемы лечения, как для узловой ("толстой") меланомы [236, 254].

На прогноз заболевания также может влиять диаметр опухоли или ее величина. Сравнение продолжительности выживания показало, что при меланоме диаметром $<0,9$ см 5-летняя выживаемость достигала $78,0 \pm 5,9\%$ больных, при опухолях $0,9-1,9$ см – $65,4 \pm 2,9\%$, а при меланомах диаметром более $2,0$ см — уменьшалась до $49,7 \pm 2,9\%$ [27].

Имеет прогностическое значение и служит критерием, по которому определяют интенсивность и продолжительность лечения, стадия меланомы на момент диагностики. Пациенты с первой стадией имеют незначительный риск развития метастазов, вторая стадия относится к группе промежуточного риска. Вот почему рекомендуют при меланомах в клинических стадиях $T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$ и $T_4N_0M_0$ выполнять биопсию регионарного "сторожевого" лимфатического узла для микроскопического подтверждения диагноза N_0 или N_{1a} . При меланоме III стадии высока вероятность развития отдаленных метастазов [312, 333].

Известно, что после диагностирования меланомы на стадиях $T_4N_0M_0$, $T_{0-4}N_{1-3}M_0$ и $T_{0-4}N_{0-3}M_1$ продолжительность жизни больного значительно короче по сравнению с периодом жизни до диагностики. А при обнаружении меланомы на стадии T_{is} , $T_{1-2}N_0M_0$ можно надеяться на выздоровление пациента [124, 272, 292].

Меланома имеет особое течение, и диагностировать ее на ранних стадиях не так уж и легко, учитывая недостаточную онкологическую настороженность врачей общей практики в этом вопросе и традиционно негативное отношение населения к хирургическому лечению пигментных новообразований. Вероятно, поэтому результаты 5-летней выживаемости больных с меланомой кожи в РФ находятся на таком уровне, который был в 60-70 годах прошлого века в странах Западной Европы и Америке [16, 220, 222, 256].

МК доступна для массового визуального скрининга. Поскольку меланома на начальной стадии своего роста напоминает пигментное пятно или невус, то простой тест "ABCD" помогает заподозрить злокачественный рост как при

самоосмотре, так и при обследовании врачом: "А" - асимметрия (асимметричная конфигурация), "В" —неправильные края (border irregularity), "С" - изменение цвета (color variation), появление участков гипер- или депигментации, коричневых или сине-голубых вкраплений, "D" - увеличение размера (диаметра) пигментного новообразования (>6 мм). Наличие одного из симптомов может свидетельствовать как о диспластических трансформациях невуса, так и о развитии меланомы [219, 299, 315, 323].

Чувствительность клинической диагностики в специализированных онкоцентрах составляет 90,2% по сравнению с 30,0 % в общих клинических учреждениях. Однако простой визуальный метод имеет лишь 40,0% специфичности [12, 13, 92, 113]. В связи с разнообразием клинических проявлений меланомы частота диагностических ошибок составляет от 18 до 40% [113, 127, 138, 140, 175, 180, 210, 276].

Дерматоскопия или эпилюминесцентная микроскопия (ЭЛМ) — это один из методов *in vivo* диагностики поверхностных меланом. Рассматривая пигментное образование с помощью дерматоскопа при 10-кратном и более увеличении, можно с высокой вероятностью быть уверенным в диагнозе, основываясь на тестах ABCD и специфических дерматоскопических критериях. Новые возможности для морфологической диагностики представляет методика *in vivo* конфокальной сканирующей лазерной микроскопии новообразований кожи. Это как раз те современные диагностические методы, которые позволяют выявить меланому на курабельной фазе ее биологического развития (диспластический невус → меланома "in situ" → поверхностная меланома) [101, 114, 116, 167, 199, 219, 230, 233, 235, 237, 278, 324].

Большинство зарубежных исследователей к самым перспективным методам *in vivo* диагностики меланомы на ранней стадии относят дерматоскопию, которая может быть использована у всех без исключения пациентов с подозрением на МК, включая группу высокого риска меланомы кожи. Данная методика за последние 10 лет широко внедряется в практическое здравоохранение Австралии, США и стран Евросоюза (Италия, Германия, Австрия).

Впервые ввел термин «дерматоскопия» Saphier в 1920 г. и сделал первое подробное описание поверхностной микроскопии кожи. Свой первый опыт по дерматоскопии, накопленный в клиниках Вены и Мюнхена (отделение дерматологии Университета Людвиг Максимилиана) Saphier представил в четырех статьях в 1920-1921 гг. Saphier для дерматоскопии использовал бинокулярный микроскоп со слабым боковым источником освещения. Дерматоскопия была применена преимущественно для оценки капилляров кожи в норме и патологии с целью поиска критериев отличия кожного туберкулеза и сифилиса, что имело в то время большое значение. Были также изучены морфологические основы цвета кожи, которые по Unna слагались из 2 компонентов: цвета эпидермиса и скопления пигмента в области акантотических тяжей. Хотя Saphier детально не проводил дерматоскопическую дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными меланоцитарными новообразованиями кожи, он впервые описал глобулы в структуре меланоцитарных невусов, которые присутствуют в современных классификациях [218]. В 1922 г. дерматоскопия была впервые проведена в США дерматологом Michael J. из Хьюстона [312].

Первый дифференциально-диагностический алгоритм (Pattern analysis), основанный на изучении дерматоскопических признаков доброкачественных и злокачественных опухолей кожи, был представлен в 1987 г. группой ученых во главе с Н. Rehamberger. Для проведения дерматоскопического исследования использовался стереомикроскоп, который позволяет получать трехмерное изображение различных структур новообразований кожи самого высокого качества. Были определены основные и дополнительные дерматоскопические признаки новообразований кожи, проведено сопоставление данных дерматоскопии с морфологическим исследованием операционного материала. Разработанный алгоритм позволил проводить дифференциальную диагностику меланоцитарных и немеланоцитарных, а также злокачественных и доброкачественных пигментных новообразований кожи по характерным

визуальным признакам, которые выявлялись при дерматоскопии и соответствовали определенной морфологической структуре [280, 281, 320].

Дальнейшая разработка дерматоскопических алгоритмов диагностики МК была связана с созданием нового оборудования для проведения эпилюминисцентной микроскопии кожи. Группой ученых во главе с O.Braun-Falco был изобретен ручной дерматоскоп, который позволил внедрить метод дерматоскопии в повседневную широкую клиническую практику. Начиная с 1990 г., использование ручного дерматоскопа значительно расширило сферу применения данного диагностического метода; возросло количество клинических наблюдений и публикаций, посвященных дерматоскопии [218, 333].

В 1996 г. S. Menzies с соавторами разработали новый дерматоскопический алгоритм, который с успехом может быть использован как начинающими, так многоопытными специалистами [105]. Данный алгоритм был разработан на основе изучения 72 признаков при эпилюменисцентной микроскопии 62 МК и 159 клинически атипичных доброкачественных пигментных новообразований кожи. Алгоритм основан на 11 дерматоскопических признаках. Все признаки могут быть выявлены при проведении стандартной дерматоскопии. Подсчет вероятности меланомы основан на категоричном ответе — присутствие или отсутствие определенных дерматоскопических признаков. Чувствительность и специфичность диагностики меланомы с использованием дифференциально-диагностического алгоритма S.Menzies составляет 92% и 71% соответственно.

В 1998 г. было опубликовано правило 7-признаков, разработанное G.Argenziano с соавт. [218, 219]. Разработка алгоритма была проведена на основе рандомизированного исследования 342 меланоцитарных новообразований кожи (117 меланом и 225 клинически атипичных невусов). Были выделены три больших дерматоскопических признака с весовым коэффициентом 2 условные единицы и четыре малых — 1 усл.ед. При сумме 3 усл.ед. и более меланома выявляется с чувствительностью 95% и специфичностью 75%.

Как видно из представленных данных, разные группы исследователей стремились создать наиболее удобный алгоритм диагностики меланомы с

использованием метода дерматоскопии (эпилюминисцентной микроскопии) с максимально возможными показателями чувствительности и специфичности.

Однако, при использовании большинства дифференциально-диагностических алгоритмов возникают ошибки при диагностике пигментированных немеланоцитарных новообразований. Для решения данной проблемы на первой рабочей встрече с использованием Интернета (2001) и Первом Всемирном Конгрессе по дерматоскопии (Рим, Италия, 2001), были составлены соответствующие рекомендации дифференциальной диагностики пигментных новообразований кожи.

По данным литературы, во многих странах мира продолжается совершенствование дерматоскопии с целью качественного улучшения ранней диагностики меланомы.

В настоящее время создание технологий на основе использования современных цифровых видеокамер привело к развитию видеодерматоскопии. В России, по данным литературы, в настоящее время имеется ограниченный опыт применения цифровой видеодерматоскопии для получения изображения в отраженном свете при различной дерматологической патологии. Быстрое развитие Интернета и компьютерных технологий сделало возможным использовать возможности теледерматоскопии: консультации, обмен цифровыми фотографиями и информацией.

Таким образом, для решения проблемы раннего выявления МК в группах повышенного онкологического риска в настоящее время ведется активная работа по созданию критериев диагностики и динамического наблюдения за диспластическими невусами с использованием метода дерматоскопии.

В настоящее время генетические основы развития меланомы не вызывают сомнения. МК является генетически гетерогенным заболеванием. В ряде семейных случаев прослеживается аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью. Одной из причин меланомы являются мутации и структурные изменения в генах CDKN2A/INK4a/p16, CDKN2B/INK4b/p15 и ARF14/p14, картированных в коротком плече хромосомы 9p21. Гомозиготные

делеции этого района выявляются в 50-60% опухолей. В 96% клеточных линий обнаруживаются делеции, мутации и аномальное метилирование этих генов. Гемизиготные мутации этих же генов выявляются при диспластическом невусе. Лocus 9p21 содержит два близко расположенных гена INK4a и INK4b, кодирующих белки p16 и p15 соответственно, которые играют роль негативных регуляторов клеточного цикла. Эти гены относятся к семейству INK4 (inhibitor of cyclin-dependent kinase), включающему также p18 и p14. Представители INK4 семейства взаимодействуют с циклин-зависимыми киназами CDK4 и CDK6, ингибируя их активность. Киназам CDK4 и CDK6 принадлежит ведущая роль в фосфорилировании pRb, продукта гена-супрессора ретинобластомы, относящегося к генам-хранителям клеточного цикла [10, 83, 95, 240, 257].

Около 5-12% МК имеет семейный характер, наследственные мутации идентифицированы в 2-х генах — CDKN2A(p16), локализованных в районе хромосомы 9p21 и CDK4, расположенного в районе хромосомы 12q13. Взаимосвязь области хромосомы 9p21 была установлена в 50% случаев семейной МК [325, 349].

В исследованиях структурной патологии в невусах и ДН обнаружена самая высокая частота аномалий в коротком плече 9-ой хромосомы. По данным различных авторов, частота потери гетерозиготности (ПГ) в районе 9p21 колеблется от (24-74%). Несмотря на наличие ПГ, мутации самого p16 в этих невусах встречаются крайне редко [270, 321]. По данным исследования Tina P. Tran, 2002, ПГ выявлено у 40% больных МК с различным уровнем инвазий по Clarke, в 64% ДН и 50% доброкачественных невусов. Гомозиготные делеции при этом были найдены в 29% ДН, но при этом не выявлено ни одного случая в доброкачественных невусах [349].

Наследственные (герминальные) мутации выявляются в 5-10% случаев различных форм МК, ДН, СДН, остальные случаи вызываются соматическими (ненаследственными) мутациями или структурными и функциональными нарушениями других генов. В случае наследственных мутаций значительно повышается риск повторного возникновения опухоли или других

злокачественных новообразований на протяжении последующей жизни пациента, поэтому пациенты, несущие герминальные мутации, требуют регулярного онкодиспансерного наблюдения [84, 95, 166, 209].

Накоплены данные о взаимосвязи характера роста меланом и их метастазирования с хромосомными нарушениями, выявляемыми в этих опухолевых клетках. Именно накопление генетических изменений ассоциировано с появлением инвазивных и метастатических свойств клеток опухоли, то есть с эволюцией их биологических характеристик. В настоящее время не представляет сомнений, что определенные генетические изменения участвуют в развитии и прогрессировании злокачественной меланомы: это разнообразные делеции, амплификации, сверхэкспрессия генов или молчащие гены, то есть те нарушения, многие из которых могут быть обнаружены на хромосомном уровне. В процессе опухолевой прогрессии популяции злокачественных меланоцитов приобретают гетерогенность свойств, что наблюдается также при культивировании клеток меланомы кожи в процессе длительного пассирования. Этот феномен сопровождается возникновением новых многочисленных дивергентных клеточных клонов с различными цитогенетическими характеристиками, о чем можно судить по данным анализа хромосомного дисбаланса в клетках. Однако, при исследовании методом флуоресцентной *in situ* гибридизации установлено, что число копий участков 11q13 и 8q24, в которых расположены гены *CCND1* и *MYC*, может служить прогностическим маркером при меланомах кожи. Цитогенетический анализ культивируемых клеток меланом демонстрирует значительное число хромосомных изменений, сопровождающих эволюцию их свойств и позволяющих при определенных условиях прогнозировать их метастатический потенциал [260, 284, 325].

Среди диагностических маркеров сигнальный механизм митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) заслуживает более пристального внимания, так как этот путь активируется в большинстве случаев меланомы кожи. Мутагенная активация МАР-киназного пути наблюдается более, чем в 90 % случаев меланомы, и наиболее часто активация происходит через мутации генов

NRAS или BRAF. Мутация гена BRAF ведет к стабильной активации сильного механизма MAPK и также выявляется в доброкачественных меланоцитарных образованиях (невусах), что доказывает роль BRAF в качестве активатора клеточной пролиферации, но не злокачественной трансформации. Поэтому полный онкогенный потенциал гена BRAF реализуется только при условии наличия или, наоборот, отсутствия других генетических нарушений. Более, чем в 70% меланом наблюдается данная мутация, при этом меланома и доброкачественные невусы наиболее часто имеют мутацию данного гена в позиции 600: смена валина на глутамин (BRAF V600E) [11, 52, 80, 253, 261, 269, 293, 311, 348].

Вероятность излечения МК, близкая к 100 %, возможна только в том случае, если диагноз установлен, когда опухолевые клетки находятся в пределах эпидермиса над базальной мембраной. Согласно системе стадирования пациентов с меланомой кожи, предложенной в 2002 г. American Joint Committee on Cancer (AJCC), это состояние соответствует меланоме *in situ* и является неинвазивной опухолью с I уровнем инвазии по Clark. При наличии инвазии опухоли в сосочковый слой дермы и отсутствии изъязвления 10-летняя выживаемость после хирургического лечения составляет 87,9%. Это состояние соответствует T_{1a}N₀M₀, IA стадия – меланома толщиной по Бреслоу (Breslow) до 1,0 мм с уровнем инвазии II или III и отсутствием изъязвления. Далее с увеличением толщины и глубины инвазии опухоли, развитием ульцерации, метастатическим поражением региональных лимфотических узлов и появлением отдаленных метастазов, прогноз для жизни больного резко ухудшается [224, 236, 245, 246].

Дифференциальная диагностика ряда атипичных меланоцитарных новообразований, неудовлетворяющих морфологическим критериям диспластических невусов, чрезвычайно сложна. Вообще патоморфология меланоцитарных опухолей признается самым трудным разделом патологической анатомии [7, 13, 23, 37, 40, 131].

В настоящее время не существует единства взглядов и по поводу гистопатологической диагностики злокачественной меланомы, а также различных

типов невусов. Пока не существует гистохимических маркеров, позволяющих однозначно дифференцировать доброкачественные и злокачественные меланоцитарные новообразования. Естественно, имеются некоторые качественные и/или количественные различия в экспрессии доступных маркеров таких как S-100, HMB-45, PCNA, Ki-67, циклин D1 и др., но результаты многочисленных исследований говорят о том, что данные методы исследования являются лишь вспомогательными [46, 55, 59, 146, 307].

Трудности диагностики связаны с тем, что интерпретация гистологических признаков невусов и прочих меланоцитарных пролифераций по-прежнему остается субъективной. Вплоть до настоящего времени предпринимаются попытки усовершенствовать морфологические критерии потому, что их оказывается недостаточно для дифференцировки атипичных невусов и меланомы. Традиционно для решения вопроса о доброкачественном или злокачественном характере новообразования рассматривают следующие параметры: наличие митозов, полиморфизм клеточных элементов, наличие изъязвления, симметричность опухоли, уменьшение размера клеток в нижележащих отделах дермы по сравнению с вышележащими (созревание); характеристики хроматина и другие менее важные признаки. Для меланомы с минимальными признаками злокачественного роста характерно наличие в дерме опухолевого узла, образованного более или менее мономорфной популяцией меланоцитов с резко выраженными проявлениями атипизма и невысокой митотической активностью. Клетки могут быть как эпителиоидными, так и веретенообразными, могут напоминать невомеланоциты простого невуса. В эпидермисе иногда наблюдается линтигинозная пролиферация атипичных меланоцитов, но фаза горизонтального роста отсутствует. В публикациях по этому вопросу, как правило, речь идет о злокачественной меланоме в фазе вертикально роста со значительно менее выраженными атипизмом и полиморфизмом клеток, чем те, которые обычно наблюдаются при типичной злокачественной меланоме, однако все же достаточно выраженными, чтобы не укладываться в картину доброкачественного меланоцитарного невуса [58, 77, 122, 147, 160, 306, 314].

Морфологическая диагностика МК и ее метастазов нередко вызывает затруднения в связи с нарастающей анаплазией опухолевых клеток и потерей специфических черт их гистогенетической принадлежности. В этих условиях электронно-микроскопический и иммуногистохимический анализ все чаще находят практическое применение. Наиболее достоверным показателем гистогенетического происхождения меланом является обнаружение в цитоплазме клеток специализированных структур – меланосом. Интенсивность синтеза меланина отражает степень зрелости опухоли. Однако в литературе высказывается мнение о том, что анаплазия опухолевых клеток является отражением не только степени дифференцировки, а в большей мере их структурно-функциональной перестройки. Отражением функциональной активности опухолевых клеток меланоцитарного генеза является синтез меланина, который по мере созревания накапливается в примеланосомах и меланосомах в виде фибрилл или гранулярного вещества высокой электронной плотности [60, 61, 69, 70, 134, 213].

Белок S-100, принадлежащий к семейству внутриклеточных Са-связывающих белков (молекулярная масса 21 кД), был выведен В.W. Вооге из мозга быка в 1965 г. и первоначально расценен как специфический для глиальных клеток белок. В ряде иммуногистологических исследований показано, что в опухолях, развивающихся из негемопоэтических и гемопоэтических клеток, в частности при гистиоцитозе X, миксоме, хондрабластоме, некоторых лимфомах и, наконец, при меланоме, экспрессия S-100 возрастает [1, 6, 40, 168]. В проведенных исследованиях показано, что уровень S-100 редко бывает повышен в крови доноров и остается в пределах нормы при наличии пигментных невусов. При этом более, чем у половины больных с меланомой III-IV стадии обнаружено значительное повышение сывороточного уровня S-100 [7, 8]. Взаимосвязь уровня белка S-100 с основными клинико-морфологическими факторами прогноза меланомы позволяет рассмотреть его в качестве перспективного опухолеассоциированного маркера и дополнительного параметра при прогнозировании течения данного заболевания [46, 55]. Адекватность S-100 как

опухолеассоциированного маркера при меланоме была подтверждена его стадиоспецифичностью и связью уровня S-100 с основными клинικο-морфологическими факторами прогноза течения меланомы: толщиной опухоли по Бреслоу, уровнем инвазии по Clark и гистологическим подтипом опухоли. Эти данные позволяют использовать S-100 как дополнительный прогностический показатель при данном злокачественном новообразовании [69, 125, 146, 151, 241].

Данные литературы свидетельствуют о том, что S-100 является информативным серологическим опухолевым маркером меланомы, который можно использовать как для прогноза течения опухолевого процесса, так и для мониторинга больных с целью доклинического выявления прогрессирования заболевания.

К маркерам клеточной пролиферации относится белок Ki-67, который появляется в ядре клетки в заключительной части фазы G1 и с высокой интенсивностью экспрессируется до завершения митоза. Прогностическая ценность экспрессии Ki-67 клетками меланомы кожи до сих пор оценивается неоднозначно. По некоторым данным эта экспрессия не является прогностическим фактором при первичной меланоме. Установлено, что при узловых меланомах уровень пролиферации практически не влияет на прогрессию болезни. В узловой меланоме Ki-67 не связан с толщиной опухоли и не оказывает влияния на отсутствие рецидивов или выживание в целом. Имеются данные, что при меланоме слизистых оболочек низкий уровень экспрессии Ki-67 ассоциирован с лучшими показателями выживаемости [7, 23, 147, 332, 338].

Одним из вероятных механизмов канцерогенеза является нарушение взаимодействия таких белков, как p53, MDM2, p14FRF, p16Ink4a, COX-2, BMI-1, YB-1. Клеточный стресс, как ответ на напряжение, регулируется множеством белков, в том числе белком p53 – опухолевым супрессором, необходимым для поддержания геномной целостности и предотвращения опухолевой трансформации. Активированный белок p53 стимулирует экспрессию гена MDM2. Роль данного маркера остается спорной, поскольку в одних опухолях

MDM2 может иметь положительное, а в других отрицательное прогностическое значение [161, 164, 178, 192].

Известно, что в процессе прогрессирования опухоли также принимают участие такие онкопротеины, как p14ARF и p16Ink4a. Экспрессия p14ARF, а также p16Ink4a может быть подавлена таким онкопротеином, как BMI-1. BMI-1 является промоутером туморогенеза и регулирует пролиферацию клеток различных опухолей человека. В p16Ink4a комплекс cyclin D/Cdk4/6 формулирует белок pRb, приходя к E2F-зависимой транскрипции, которая вызывает активацию клеточного цикла и синтез ДНК [201, 202].

Исследования механизмов участия BMI-1 в канцерогенезе проводились только зарубежными учеными. Данные D. Mihic-Probst, 2007 свидетельствуют о наличии у клеток меланомы свойств стволовой клетки. Исследование показало, что среди первичных опухолей экспрессия BMI-1 была выше в случаях метастазирования опухоли, чем в случаях течения МК без метастазирования, что позволяет рассмотреть данный маркер в качестве прогностического маркера метастазирования. Если вышеупомянутые маркеры участвуют в опухолевой супрессии и ее регуляции, то фермент циклооксигеназа-2 (COX-2) экспрессировался только в невусах. Ни в радиальной, ни в вертикальной фазе роста меланомы экспрессии данного маркера обнаружено не было [307, 309].

Исследования Becker M.R., 2009 показали, что COX-2 экспрессировался в меланомах, но не в доброкачественных невусах и меланоцитах здоровой кожи и коррелировал с толщиной опухоли, уровнем инвазии, а также выживаемостью пациентов. Кроме того, одним из новых биологических маркеров, участвующих в пролиферации и онкотрансформации, является Y-бокс-связывающий белок (YB-1), принадлежащий к семейству мультифункциональных белков, содержащих высококонсервативный домен холодного шока (CSD). В единичных исследованиях экспрессии данного маркера в опухолях, в том числе при меланоме, содержание белка YB-1, определенное с помощью иммуногистохимического анализа, возрастает по сравнению с нормальными клетками той же ткани. В различных опухолях часто наблюдают переход белка в

ядро, что рассматривается автором как негативный прогностический фактор [229, 301, 329, 331].

Таким образом, p53, p14ARF, p16Ink4a являются супрессорами клеточного цикла, COX-2, YB-1 – активаторами клеточной пролиферации, а одним из потенциально важных маркеров, вовлеченных как в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, так и в контроль метастазирования, является белок nm-23, первично описанный как супрессор метастазирования. Данные зарубежных ученых об экспрессии nm-23 в клетках меланоцитарной системы кожи неоднозначны. Экспрессия данного белка в первичной меланоме была более низкой по сравнению с обычными невусами, а иногда вообще отсутствовала. В то же время наблюдалась выраженная экспрессия nm-23 в метастазах меланомы. По данным других исследователей, экспрессия nm-23 в первичной меланоме имела выраженную корреляцию с толщиной опухоли по Breslow, уровнем инвазии по Clark, возрастом пациента с плохим прогнозом заболевания. Работы по исследованию особенностей течения и прогностической значимости меланомы, возникшей *de novo* и на фоне невуса, в доступной нам литературе освещены слабо. В то же время в других исследованиях было показано, что невогенные меланомы у больных с I стадией болезни имели более благоприятное течение, чем меланомы, возникшие *de novo* [23, 147, 309].

В настоящее время становится ясным, что значительно улучшить результаты лечения можно двумя способами. Один из них заключается в разработке и внедрении в клинику новых дорогостоящих методов лечения пациентов. Второй — должен быть направлен на улучшение показателей ранней диагностики первичной меланомы кожи. Актуальными мероприятиями в этом направлении являются скрининговые программы и профилактика. Опыт Австралии, США, Канады и Шотландии демонстрирует эффективность образовательных программ для населения в плане своевременной диагностики меланомы кожи. С 1985 г. Американская академия дерматологии ежегодно спонсирует национальную образовательную и скрининговую программу, в которую вовлечены 30 телевизионных компаний, ресурсы Интернета,

одновременно среди жителей старшей возрастной группы распространяется до 2000 статей в год о меланоме и раке кожи [222]. В течение этих лет была произведена особая форма скрининга – осмотр дерматологом лишь тех лиц, которые самостоятельно нашли у себя какие-то изменения на коже, т.е. скрининг через призму самосознания личности. В результате осведомленности населения и своевременного обращения к дерматологам, почти 92% впервые выявленных меланом имели толщину менее 1,5 мм [236, 242, 232, 319].

В Австралии общественные и профессиональные учебные программы по ранней диагностике меланомы существуют уже почти 30 лет. Информация о меланоме и раке кожи доступна всем, она размещена в электронных средствах массовой информации, в прессе, школах, на рабочих местах и т.д. Об интенсивности ультрафиолетового облучения ежедневно сообщают в прогнозах погоды. Теперь более 70% меланом, которые оперируют в Австралии, имеют толщину меньше, чем 1,5 мм, а показатель общей выживаемости больных составляет более 80% [259, 301].

Скрининг в форме самоосмотров кожи и своевременная диагностика меланомы нераздельно связаны с общим санитарным просвещением населения и профессиональными знаниями медицинского персонала. Скрининговый осмотр занимает лишь несколько минут и играет важную роль у лиц с высоким риском появления первичной или вторичной меланомы. К ним относятся пациенты с множественными невусами, диспластическим невусным синдромом, наследственной меланомой или меланомой в анамнезе (после лечения) [19, 84, 223, 239].

Важную роль в профилактике возникновения меланомы играет рациональное пребывание на открытом воздухе людей, у которых есть факторы риска. Ношение летней одежды из тканей импрегнированных протекторами ультрафиолетовых лучей, применение солнцезащитных косметических средств (кремы, помады, лосьоны) может сдержать и предотвратить диспластическую активацию невусов и развитие меланомы. Положительный опыт в этом плане уже есть в Австралии и США [15, 37, 38, 39, 42, 242, 259, 295, 353].

Проблема своевременной диагностики меланомы в РФ остается актуальной и требует комплексного решения. Для того, чтобы диагностировать меланому толщиной 1-2 мм, необходимо не только современное аппаратное обеспечение и соответствующая подготовка медицинского персонала на всех уровнях медицинской помощи, но еще и элементарное санитарное просвещение населения. По данным статистики почти каждый четвертый (27,2%) случай меланомы в РФ обнаруживается на профилактических осмотрах, а в некоторых областях этот показатель достигает уровня 40-50%. Однако профосмотры лишь отдаленно напоминают скрининг населения. Несмотря на визуальную локализацию и возможность своевременного выявления первичной опухоли, проблема ранней диагностики продолжает оставаться актуальной. На сегодняшний день ошибки в диагностике меланомы кожи на поликлиническом этапе составляют 24% [12, 16, 19, 37, 86, 108].

1.2. Протеиназ-ингибиторный потенциал и гемостаз как маркеры канцерогенеза при опухолевом росте различной этиологии и меланоме кожи

Кожа является огромным органом тела человека, который функционирует как метаболически активный биологический барьер, отделяющий внутреннюю среду организма от патогенного влияния внешней. Она способна отвечать как на эндогенные, так и на экзогенные стимулы и в то же самое время может отображать состояние внутренних органов человека. Кожа функционально и структурно различается в зависимости от анатомического расположения и внешних воздействий на нее. Она постоянно подвергается воздействию солнечного и теплового излучения, изменению влажности, воздействию различных механических, химических и биологических факторов. Таким образом, поддержание структурной целостности кожи является очень важным протекторным свойством организма, которое обеспечивается быстрым восстановлением барьерных свойств эпидермиса, в случае его повреждения. Кроме того, в дополнение к экзогенным повреждающим агентам существенную

роль могут играть эндогенные факторы такие, как изменение рН внутренней среды, гормоны, цитокины, протеиназы, кинины и, возможно, другие факторы, высвобождающиеся различными клетками, вовлеченными в воспалительный процесс [9, 77, 25, 30, 32, 244, 251].

Одним из механизмов, осуществляющих общую регуляцию процесса воспаления в живом организме, является протеиназ-ингибиторная система. В настоящее время уделяется большое внимание изучению состояния протеолитических систем организма при развитии различных патологических изменений органов и тканей, в том числе и в коже [2, 104, 163]. Значение деструктивных изменений в интерстициальной ткани легких и дисбаланса в системе «протеиназы – ингибиторы протеиназ» играют роль в патогенезе затяжных и рецидивирующих бронхитов у детей раннего возраста, роль лейкоцитарных протеиназ и немикробных факторов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Неспецифические протеиназы, участвуют в активации и функционировании фибринолитической, калликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой систем, в образовании и распаде биопептидов, контролирующих тонус сосудов, в деятельности мозга, а также играют важную роль в поддержании гомеостаза [32, 76, 100, 212, 217].

Участие протеолитических ферментов в регуляции функций органов и тканей связано с протеолизом двух типов: полной деградацией белковых молекул и реакциями ограниченного протеолиза, т.е. специфического гидролиза определенных пептидных связей [156]. В норме ограниченный протеолиз играет ведущую роль в образовании из неактивных предшественников активных форм ферментов, гормонов, структурных белков, образовании и инактивации биоактивных пептидов, имеющих большое значение в регуляции сосудистого тонуса, процессов микроциркуляции, свертывания крови, функции мозга [30, 31]. Повышение активности протеолитических ферментов на фоне угнетения их ингибиторов в свою очередь способствует повреждению тканей различных органов и приводит к нарушению, как структуры, так и их функции [32, 74, 91].

Общеизвестно, что в организме существует динамическое равновесие между системами протеиназ и их ингибиторами. При развитии патологии это равновесие может изменяться в сторону угнетения или активации этих систем, что приводит к возникновению аномальных процессов. При этом ингибиторы протеолиза можно рассматривать как компоненты универсальной биохимической системы, которые обеспечивают первую линию защиты организма еще до включения специфических иммунных факторов и препятствуют развитию деструкции тканей [25, 126]. В свою очередь ингибиторы протеиназ можно рассматривать как неспецифические факторы, обеспечивающие защиту органов и тканей от действия протеиназ эндогенного и экзогенного происхождения. Рядом авторов предложена идея о том, что ингибиторы протеиназ играют особую роль в обеспечении интеграции между функциональными системами организма в условиях, которые сопровождаются структурными нарушениями [50, 74, 126].

Существующее динамическое равновесие, которое в протеиназ-ингибиторной системе может нарушаться под действием внешних факторов (стресс, физическая нагрузка), зависит от возрастных, индивидуальных особенностей [190].

Наряду с физиологическим катализом система протеолиза участвует в повреждении и распаде клеток, а также в их злокачественном перерождении. Протеолитическая модификация мембранных пептидов и гликопептидов может инициировать клеточное деление. В пользу данного утверждения говорят результаты работ, в которых наибольшая активность протеиназ отмечена именно в интенсивно делящихся клетках. Растет активность протеиназ и в иммунорегуляторных клетках за счет активизации в них биосинтеза белков [25, 30, 32].

Еще в середине XX века исследователи отмечали связь между протеолитической активностью и инвазионной способностью раковых клеток. В последние десятилетия были получены многочисленные данные об изменениях уровней экспрессии и активности протеиназ на последних стадиях развития раковых опухолей, в частности, в ходе инвазии и метастазирования. Активация

процессов протеолиза имеет немаловажное значение и в процессе метастазирования опухоли. Миграция опухолевых клеток через экстрацеллюлярный матрикс и прикрепление к ламинину, фибронектину и коллагеновым молекулам базальной мембраны сосудов осуществляется за счет активации коллагеназы, катепсина, эластазы, гликозаминогидролазы, плазмина и др. Более того, протеиназы оказываются вовлеченными в процессы изменения адгезивных свойств мембран опухолевых клеток и их инвазии через сосудистую стенку [92, 93, 94].

Способность к метастазированию и инвазии – это одно из фундаментальных свойств злокачественных опухолей, важнейшим механизмом реализации которого является разрушение ассоциированными с опухолью протеолитическими ферментами окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса, а также их участие в неоангиогенезе [169].

Современные представления о роли протеиназ сводятся к простой формуле: чем выше активность протеолитических ферментов, тем более агрессивный фенотип имеет раковая опухоль. Действуя в строгой последовательности, каскад протеиназ разрушает внеклеточный матрикс, тем самым создавая новое пространство для роста опухоли. Показано, что со злокачественными новообразованиями ассоциированы протеиназы всех основных каталитических типов: сериновые, цистеиновые, аспартильные и металлопротеиназы [184, 283]. Кроме того, цистеиновые протеиназы участвуют в активации других протеиназ (матриксных металлопротеиназ, урокиназы, протеиназы фибринолиза и свертывания крови), способных разрушать внеклеточный матрикс и облегчать рост и метастазирование опухоли [289].

Помимо опухолевых клеток способностью к инвазии обладают и другие клетки, например, эндотелиоциты в ходе ангиогенеза [137]. Процессы деструкции приводят к освобождению лизосомных протеиназ, которые, в свою очередь, активируют ряд других протеолитических ферментов с их дальнейшим вовлечением в процессы деградации. Так, эластаза способна гидролизировать эластин, коллагены III, VI и VIII генетических типов, интегрины, протеогликаны,

гистоны, основной белок миелина, гемоглобин и множество белков плазмы крови, в том числе факторы гемокоагуляции, фибринолиза, калликреин-кининовой системы и комплемента [342]. Лейкоцитарная эластаза участвует также в активации матричных протеиназ (ММР-2), катепсина G, протеиназы-3, участвующих в клеточной инвазии и метастазировании [342]. Кроме того, эластаза расщепляет плазминоген с образованием ангиостатина – мощного ингибитора ангиогенеза и метастазов. Взаимодействие между ангиостатином, плазминогеном, активатором плазминогена, эластазой и ангиогенином, очевидно, представляет собой регуляторную систему, способную обеспечить равновесие между ангиогенезом и антиангиогенезом [179, 322].

Важная роль в процессах инвазии опухолей при метастазировании принадлежит цистеиновым протеиназам: обнаружено, что многие формы злокачественных опухолей человека и животных продуцируют аномальную протеиназу, подобную катепсину B [334]. Видимо, такая протеиназа и вырабатываемый многими опухолями активатор плазминогена участвуют в активации латентной коллагеназы, которая, в свою очередь, способствует инфильтрации опухоли [286]. Исследователями доказано, что повышение экспрессии мРНК и активности катепсинов B и L по сравнению с нормальной тканью наблюдается в цитозольной фракции многих опухолей человека: карциномы груди [291], рака легкого [274], прямой кишки [287].

Интересно, что катепсины B, D и L, как представители лизосомальных белков-ферментов, претерпевают в опухолевых клетках ряд изменений: прежде всего, нарушается посттрансляционный процессинг их предшественников и ограниченный протеолиз. В результате меняется локализация этих ферментов и, в конечном итоге, секретируется неактивная или малоактивная проформы фермента. Появление ферментов на плазматической мембране раковых клеток и нарушение взаимодействия с соответствующими эндогенными ингибиторами приводят к возникновению локальных зон с повышенной протеолитической активностью [297, 327, 342].

Особое внимание в последние годы привлечено к ренин-ангиотензиновой системе и ее роли в развитии неопластической трансформации [298]. Ангиотензинпревращающий фермент – это Zn-зависимая протеиназа, участвующая в метаболизме важнейших вазоактивных пептидов ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем – ангиотензина II и брадикинина. Как показали исследования, ангиотензин II не только играет ведущую роль в регуляции кровяного давления и поддержании водно-электролитного гомеостаза, но и является физиологическим фактором роста клеток, обладает митогенными свойствами и тем самым стимулирует гиперплазию и пролиферацию клеток. Калликреин-кининовая система, будучи антагонистом ренин-ангиотензиновой системы, контролирует множество различных биологических процессов, в том числе связанных с развитием острого и хронического воспаления, неопластических процессов. На сегодняшний день особое внимание уделяется участию плазменных и особенно тканевых калликреинов в регуляции пролиферации клеток и развитии опухолевых процессов, так как, активируя другие протеазы, а также ростовые, ангиогенные и антиангиогенные факторы, они способны как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию малигнизированных клеток, клеточную инвазию, метастазирование, ангиогенез и протеолитическую деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса в зоне локализации опухоли [339].

При онкологических заболеваниях полых (например, желудка) и паренхиматозных (например, селезёнки) органов их функции нарушаются в результате развития отёка, ишемии, при этом важную роль играет активация трипсиноподобных протеиназ и калликреин-кининовой системы [93]. В результате массивного освобождения кининов в ткани накапливаются токсичные окислы азота, усиливающие ацидоз и блокирующие активность ингибиторов, что имеет непосредственное влияние на активность и протеиназ-ингибиторный баланс крови [64].

Многие трипсиноподобные протеиназы и их ингибиторы являются острофазными белками и адекватно отражают изменения при различных видах

лечения. Например, исследование протеиназ-ингибиторного баланса в ликворе при злокачественных опухолях головного мозга после операции и интраоперационной локальной химиотерапии выявило быстрое восстановление баланса трипсиноподобных протеиназ с ингибиторами, способствующего реализации защитной функции изучаемых белков в течение, как минимум, 1,5 месяцев после лечения [196].

Патологическая секреция протеиназ при новообразованиях сопровождается потреблением специфических эндогенных ингибиторов и приводит к нарушению баланса неспецифических протеиназ и их ингибиторов, снижение последних ведет к неконтролируемому росту опухоли. В настоящее время хорошо изученными являются внеклеточные ингибиторы протеиназ, прежде всего, α_1 -антитрипсин, α_1 -антихимотрипсин, С1-инактиватор. Они отвечают за 70–90% антипротеолитической активности в плазме крови млекопитающих [9, 30, 286].

Повреждающее действие лейкоцитарной эластазы в отношении белков ткани и плазмы крови происходит несмотря на быстрое связывание освобождающегося фермента ингибиторами плазмы крови: α_1 -ПИ и отчасти α_2 -МГ. Так, было установлено, что по мере опухолевого развития может изменяться и активность α_2 -МГ, который, взаимодействуя с факторами роста и дифференцировки клеток, способствует прогрессии опухоли [76, 297]. Способность опухолевых клеток при инвазии в окружающие ткани вызывать частичную деградацию соединительнотканых структур реализуется за счет активности ряда протеиназ: цистеиновых, сериновых, аспарагиновых и металлопротеиназ. α_2 -МГ участвует в регуляции активности всех 4 классов протеиназ. Макроглобулины служат транспортерами регуляторных цитокинов к клеткам, участвуют в процессе и презентации антигенов, в передаче сигнала к клетке и в запуске каскада внутриклеточных реакций, влияют на образование антител [76]. α_1 -ПИ, наоборот, является эндогенным ингибитором продукции цитокинов [328]. Кроме того, макроглобулины в зависимости от конформационного состояния модулируют деление и апоптоз клеток, процессы свертывания крови, ремоделирования тканей [76, 297, 328]. В реализации

регуляторных функций макроглобулинов важную роль играет количество и распространенность их рецепторов на клетках. Макроглобулины имеют наибольший аффинитет к основному рецептору эндоцитоза и сигнальным рецепторам, присутствующим практически повсеместно, что позволяет им принимать активное участие в развитии воспалительных, аутоиммунных и онкопролиферативных заболеваний [76].

В настоящее время выделены и охарактеризованы основные семейства ингибиторов: стефины, цистатины, кининогены [286]. Все перечисленные ингибиторы являются низкомолекулярными белками.

Стефины – преимущественно внутриклеточные ингибиторы цистеиновых протеиназ. Так, стефин А является кислым белком с рН 4,5–5,0, а стефин В относится к нейтральным соединениям, имеющим рН 5,9–6,5. Обнаружено, что стефин А проявляет более высокое сродство к цистеиновым протеиназам, особенно к катепсину В. Стефин А локализован преимущественно в эпителиальной и лимфоидной тканях, тогда как стефин В найден в различных клетках [296].

Цистатины – в основном внеклеточные ингибиторы цистеиновых протеиназ. Они находятся в относительно высоких концентрациях во многих биологических жидкостях организма. Наиболее изучен среди ингибиторов данной группы человеческий цистатин С, который является максимально выраженным и сильным ингибитором цистеиновых протеиназ [251].

Как известно, в нормальных условиях незначительное количество каталитически активных протеаз, высвобождающихся из лизосом поврежденных и умирающих клеток, эффективно блокируется их эндогенными ингибиторами. Увеличение секреции протеиназ опухолевой тканью приводит к ослаблению синтеза или функционированию эндогенных ингибиторов, что обеспечивает неконтролируемый протеолиз. Так у пациентов с карциномой тканей головы и шеи наблюдалось снижение концентрации стефинов на поздних стадиях заболевания и в случаях протекания заболевания с более агрессивным течением.

Высокий уровень стефинов коррелировал с большей продолжительностью жизни больных и являлся благоприятным прогностическим фактором [346].

Также установлено, что под влиянием противоопухолевой терапии увеличивалось содержание цистатина С в сыворотке крови экспериментальных животных, стефина А в тканях опухоли и в печени или селезенке, в органах, не вовлеченных в опухолевый процесс [327].

Молекулярные механизмы регуляции активности цистеиновых протеиназ их эндогенными ингибиторами при развитии опухоли остаются малоизученными до сих пор. Увеличение или снижение уровня ингибиторов является следствием не только изменения экспрессии мРНК и синтеза белка, но и нарушения их взаимодействия с протеиназами. Выявлено, что синтетический ингибитор цистеиновых протеиназ Z-Phe-Gly-NHO-Bz индуцирует апоптоз устойчивых к лучевой терапии и к лекарственным препаратам опухолевых клеток человека независимо от гена p53, каспаз и протеинкиназ. Обнаружено, что при введении мышам BALB с куриного цистатина наблюдается шестикратное увеличение продукции оксида азота макрофагами, активированными γ -интерфероном. Механизм воздействия цистатина на синтез оксида азота неясен, однако известно, что этот эффект не связан с ингибированием цистеиновых протеиназ и осуществляется при участии γ -интерферона и фактора некроза опухоли- α , продукция которых также усиливается под влиянием цистатина. Также известно, что цистатин С секретируется макрофагами. Количество секретируемого ингибитора увеличивалось под влиянием сывороточных липопротеинов и различных стимуляторов макрофагов. Кроме того, описаны иммуномодулирующие свойства цистатина С [148].

Кровь человека содержит, по крайней мере, шесть ингибиторов: α_2 -антиплазмин, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, антитромбин-III, интер- α -антитрипсин. Так снижение активности антиплазмина зафиксировано у 6 (16,7%) из 36 пациентов больных раком толстой кишки или желудка в возрасте от 50 до 76 лет [36]. Однако при некоторых других патологиях уровень α_2 -антиплазмина в плазме крови может не изменяться. Так, было установлено, что при развитии

усиленного внутрисосудистого свертывания крови уровни плазминогена и α_2 -антиплазмина у больных со злокачественными новообразованиями и доноров не различались, что указывает на сохранение у больных защитной фибринолитической активности плазмы. У 50 пациентов установлен высокий уровень α_2 -макроглобулина в плазме крови, в плевральных и брюшинных экссудатах и в асцитных жидкостях доброкачественных и злокачественных новообразований [65].

В свою очередь, развитие патологических процессов организма приводит к снижению уровня антитромбина III. Так, у онкологических больных по сравнению со здоровыми выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,4 раза) [117]. Следовательно, в ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови у онкологических больных происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеиназ [65].

Таким образом, изучение состояния баланса в протеиназ-ингибиторной системе при онкопатологии является одной из наиболее перспективных направлений медицины. Определение уровня неспецифических протеиназ и их ингибиторов позволит не только усовершенствовать раннюю диагностику и мониторинг онкологических заболеваний, но и выбрать мишени противораковой терапии.

Злокачественные новообразования оказывают существенное влияние на процессы жизнедеятельности организма, в том числе на работу системы гемостаза, в связи, с чем медикаментозная антитромботическая профилактика и терапия признаются необходимыми компонентами ведения онкологических пациентов [189]. В клинической онкологии тромботические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам, а зачастую и первымстораживающим симптомом при беспричинном тромбозе и проявляются артериальными и венозными тромботическими окклюзиями, мигрирующим тромбофлебитом, эмболией легочной артерии, небактериальным тромбозом, парадоксальными кровотечениями, тромботической микроангиопатией [96, 112]. Известны клинические факты, подтверждающие

взаимосвязь рака и развития тромбоза: это, во-первых, идиопатический венозный тромбоз, являющийся ранним прогностическим фактором скрытого рака, что приводит к онконастороженности; во-вторых, при раке значительно увеличивается риск симптоматического и рецидивирующего тромбоза вен и тромбоземболии легочной артерии [208]. Кроме того, прокоагуляционная активность опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови усугубляют гемостазиологическую неоплазию [96].

Следует отметить, что при доброкачественных новообразованиях также происходит нарушение свертывающей и антисвертывающей систем. Так, Винокурова Е.А. [33] продемонстрировала, что у пациенток, страдающих онкопатологией тела матки, наблюдается достоверное изменение морфофункциональных свойств тромбоцитов по сравнению со здоровыми женщинами и больными миомой тела матки, что усиливается после оперативного лечения. Подчеркнуто, что состояние тромбофилии, имевшее место в группе больных с миомой матки без анемии, переходит в состояние гипокоагуляции в группе больных с миомой матки в сочетании с анемией. Причем, по мере прогрессирования процесса происходит нарушение реологических свойств крови и нарушение баланса плазменно-коагуляционного и антикоагулянтного звеньев гемостаза, что сопровождается ослаблением компенсаторных возможностей системы гемокоагуляции. Все эти наблюдаемые изменения (тромбоцитопатия, коагулопатия) являются угрозой развития тромбгеморрагических осложнений [5]. Барсуков В.Ю. и др. [18] установили, что отечно-инфильтративная форма рака молочной железы развивается на фоне гипокоагуляционных сдвигов, развития нейтрофильного лейкоцитоза, моноцитоза, эозинофильно-базофильной ассоциации, а также лимфопении, тромбоцитопении, ускорения СОЭ. Одной из важных закономерностей расстройств коагуляционного потенциала крови при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы является активация системы фибринолиза на фоне возрастания уровня фибриногена в крови. При узловой форме рака молочной железы установлено, что начальная стадия развития неоплазии характеризуется активацией внешнего и внутреннего

механизмов формирования протромбиназы на фоне ускорения реакции фибринолиза. Развитие локорегионарных метастазов при раке молочной железы закономерно сочетается с гипокоагуляционными сдвигами и прогрессирующей активацией фибринолитической системы [18]. В крови больных раком желудка установлено, что подавляется функция противосвертывающей системы крови и фибринолиза при одновременном повышении функциональной активности свертывающей системы крови [123]. Доказано, что при раке тела матки имеют место сильная прямая корреляционная связь между уровнем фибриногена в крови и концентрацией фактора Виллебранда, средняя – между концентрацией фибриногена и D-димеров, а также положительная корреляционная зависимость между уровнями D-димеров и фактора Виллебранда [149].

В исследованиях, проведенных в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, установлено, что под влиянием оперативного вмешательства уже в начале операции отмечается активизация системы гемостаза, которая нарастает в наиболее травматичный момент и к концу операции. Усиливается общая свертывающая способность крови, повышается содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, агрегационная активность тромбоцитов. В послеоперационном периоде гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови [71, 121]. Таким образом, нарушения системы гемостаза наблюдаются у 100% онкологических больных. Гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, – особенно значимый и определяющий фактор у больных со злокачественными новообразованиями [185].

Одной из вероятных причин прогрессирования рака является нарушение свертывания крови [177]. Доказано, что у онкологических больных наблюдается дисбаланс в коагуляционной системе, проявляющийся в активации системы свертывания крови [277]. Активация системы гемостаза сопровождается появлением в кровотоке специфических маркеров, отражающих степень повышения гемостатического потенциала крови, таких, как фибриноген, D-

димеры, фактор Виллебранда (ФВ) и др. Содержание фибриногена увеличивается в ответ на воспаление и повреждение тканей. Он принимает непосредственное участие в адгезии и агрегации тромбоцитов с опухолевыми клетками, способствуя формированию тромбоцитарно-опухолевых агрегатов, а, следовательно, и прогрессированию онкологического заболевания при гематогенном распространении этих агрегатов [54, 71]. D-димеры образуются при распаде поперечно-сшитых молекул фибрина с участием пламина. Повышение D-димеров указывает на активацию фибринолиза, чему обязательно предшествует тромбинемия и избыточное образование нерастворимого фибрина [149].

Доказано, что пламин, образованный из пламиногена, участвует в расщеплении основных компонентов базальной мембраны, активирует латентные факторы роста фибробластов и некоторые изоформы VEGF – основного участника неоангиогенеза. Ключевую роль в активации образования ассоциированных с опухолью протеиназ играют активаторы пламиногена [105]. Соответственно уровень и соотношение экспрессии различных компонентов системы активации пламиногена в опухолевой ткани служит показателем биологической агрессивности опухоли, определяющей направленность патологического процесса. Компоненты системы активации пламиногена (активатор пламиногена урокиназного типа (uPA) и активатор пламиногена тканевого типа (tPA) имеют патогенетическое значение для роста и развития меланомы кожи, которые могут быть мишенью для таргетной терапии. Особое внимание следует обратить на показатели в перифокальной зоне опухоли, которые практически полностью повторяют значения в самой опухоли. С одной стороны, это свидетельствует о том, что меланома кожи не является локальным заболеванием, а в его патогенез вовлечены, по крайней мере, окружающие структуры. С другой стороны, полученные результаты позволяют задуматься о границах резекции при меланоме кожи, так как хирургическое вмешательство в окружающее ее метаболически измененное опухолевое поле может способствовать возникновению, как местных, так и отдаленных метастазов. Прежде всего, это касается меланомы, размеры которой выходят за рамки T1-2

[197]. С целью изучения факторов риска тромбоэмболических осложнений у онкологических больных изучали уровень тромбин-антитромбинового комплекса, концентрацию фрагментов протромбина 1+2, а также эндогенный потенциал тромбина [96]. Ключевую роль в регуляции системы гемостаза в настоящее время отводят активированной системе протеина С, которая поддерживает баланс между системами свертывания и фибринолиза, т.е. действует как антикоагулянт и ингибирует полимеризацию Fg путем гидролиза факторов коагуляции Va и VIIIa, как профибринолитик поддерживает фибринолиз, инактивируя ингибитор PAI-1 [143]. Заключительный механизм заключается в образовании стабильного комплекса APC/PAI-1, повышается активная концентрация t-PA и ускоряется фибринолиз [340]. С другой стороны, формирующийся дефицит пептида С может накладывать ограничения и на его прямую функцию, связанную с контролем синтеза тромбина [143]. Следует помнить, что пептид С является также важным патогенетическим фактором сосудистого воспаления, поскольку, стимулируя продукцию моноцитами тканевого фактора, способен повышать коагуляционный потенциал крови. Немаловажную роль при тромбообразовании играет фактор неоангиогенеза, который, с одной стороны, способствует росту опухоли и метастазированию, а с другой, повышает факторы коагуляции [27, 96]. В ряде работ по изучению гемостаза у больных со злокачественным поражением кожи отмечается более высокая агрегационная активность тромбоцитов, угнетение механизмов дезагрегации тромбоцитов, повреждение эндотелиальной выстилки сосудов, т.е. понижение тромборезистентного и повышение тромбогенного потенциала сосудистой стенки [111, 176]. Проводится исследовательская работа по определению интегрального показателя, который бы отражал потенциальный дефицит антикоагулянтов и, таким образом, являлся бы универсальным маркером риска тромбоза [96]. В работах Клись Ю.Г., 2011 [90] продемонстрированы корреляционные связи между фибринолитической активностью плазмы крови и опухолевым процессом. Авторами отмечается несоответствие между уровнем фибриногена, фибринолитической активностью и

концентрацией плазминогена, которое объясняется активностью протеолитических ферментов, которые растворяют фибрин.

Многие авторы предполагают, что меланома кожи возникает в результате малигнизации врожденного или приобретенного пигментного невуса под воздействием внешних факторов. В образцах ткани меланомы кожи больных обоего пола и ткани пигментных невусов проведен сравнительный анализ методом ИФА активности плазмина, плазминогена, содержания и активности активатора плазминогена урокиназного типа, активатора плазминогена тканевого типа, ингибитора активатора плазминогена, уровня ростовых факторов васкулоэндотелиального и его рецептора, эпидермального и его рецептора, трансформирующего фактора роста фибробластов, инсулиноподобного фактора 1 и 2. Выявленные изменения указывают на возможные механизмы злокачественной трансформации невусов кожи [197, 198].

Установлено, что большинство опухолевых клеток при меланоме кожи демонстрируют «феномен коллективной миграции», формируя комплексы с тромбоцитами и между собой, и образуют тем самым циркулирующие опухолевые микроэмболы. Опухолевые микроэмболы обладают высоким пролиферативным потенциалом, но они не могут покидать просвет сосуда путем экстравазации и приводят к опухолевой эмболии и к разрыву стенок капилляров, что является одним из пусковых механизмов инвазии и метастазирования меланомы кожи [118]. Так, микроэмболы опухолевых клеток с одной стороны являются причиной микроэмболии сосудов легких, головного мозга, печени и других органов, а с другой, являются этапом метастазирования опухоли, т.е. лежат в основе танатогенеза [144].

Установлено, что патогенез нарушений коагуляционного потенциала крови при неоплазиях различной локализации имеет многокомпонентный характер. Малигнизированные клетки экспрессируют на своей поверхности так называемый тканевой фактор (TF), цистеиновую протеазу, активирующую X-фактор свертывания крови, а также активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типа и их ингибиторы [152]. Известно, что источником тканевого фактора у

онкологических больных является сосудистая выстилка опухоли и антигенстимулированные моноциты. Следует отметить, что TF является не только прокоагулянтом, но и фактором ангиогенеза и метастазирования опухолевых клеток, подобно эффектам плазмина [154, 162].

Барсуковым В.Ю., 2008 [18] продемонстрировано, что начальная стадия развития узловой формы рака молочной железы характеризуется активацией внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназы на фоне ускорения реакции фибринолиза. Развитие локорегионарных метастазов при раке молочной железы закономерно сочетается с гипокоагуляционными сдвигами и прогрессирующей активацией фибринолитической системы.

Итак, патогенез тромбофилии у онкологических пациентов включает факторы, связанные с ответом на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками и связанными с опухолью макрофагами. Таким образом, прокоагулянтная и фибринолитическая активность опухолевых клеток, их взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами и эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия) являются ключевыми факторами в патогенезе тромбофилий. Опухолевые клетки активируют коагуляционную систему или систему фибринолиза, создавая условия для дальнейшего своего распространения, стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию [112]. Учитывая, что у онкологических больных имеется гипертромбинемия, гиперфибриногенемия, нарушение в системе протеина С, снижение концентрации антитромбина III, происходит повышение индуцированной агрегации тромбоцитов, что вносит свой вклад в формирование тромбофилического статуса, играет роль в прогрессировании опухоли и ее метастазировании. Применение антикоагулянтов и дезагрегантов у пациентов с злокачественными образованиями для профилактики тромбоэмболических осложнений во время и после оперативного лечения может не только привести к уменьшению риска

возникновения тромботических осложнений, но и повысить выживаемость онкологических больных. Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения патофизиологическая и клиническая взаимосвязь между онкологическим процессом и развитием нарушений гемостаза [211]. Следует подчеркнуть, что система гемостаза является одной из наиболее реактивных и чутко реагирует на любой патологический процесс. Поэтому выявленные изменения в системе гемостаза могут быть достаточным информативным показателем для определения стадии злокачественности процесса и позволяют оценить эффективность применяемой терапии [144].

Итак, изучение взаимодействия системы гемостаза организма с опухолью носит регистрационно-описательный характер, а представленные в научной литературе данные о взаимном влиянии компонентов системы гемостаза и опухолевых факторов фрагментарны и противоречивы [189], в связи с чем представляет интерес изучение данного фактора при меланоме и возможность использования данных для диагностики и прогноза течения заболевания. Прогноз при меланоме кожи благоприятный только при ранних формах заболевания, в связи с чем оправданы все попытки ранней диагностики данной патологии [59]. Учитывая агрессивность меланомы, в том числе пролиферативную реакцию на любое инвазивное вмешательство, включая диагностическое, возникает острая необходимость в надежном неинвазивном методе диагностики, который позволял бы дифференцировать ее от других новообразований кожи и выявлять на ранних стадиях [114], что лежит в основе одной из задач нашего диссертационного исследования.

1.3. Психологические и психопатологические свойства личности дерматоонкологических пациентов

Психодерматология и психоонкология – современные направления междисциплинарных исследований и клинической практики на стыке психологии, дерматологии, онкологии и социологии [21, 62, 128].

Психодерматология – одно из наиболее актуальных и вместе с тем малоисследованных направлений современной медицины. Психические расстройства, отличающиеся полиморфизмом клинических проявлений, наблюдаются, по данным Gupta M.A., 2005 [266], у 35,5% пациентов дерматологических клиник. По мнению авторитетных немецких дерматологов Harth W., Gieler U., 2009 [267], около 20% всех страдающих хроническими дерматологическими заболеваниями обнаруживают те или иные психопатологические нарушения.

Частота психических расстройств коморбидных кожным заболеваниям может колебаться в пределах 15–30%. Наиболее высок процент коморбидности кожной патологии с патологией депрессивного спектра (59–77 %) и с тревожными расстройствами (6–30%), расстройства личности наблюдаются у 57% пациентов [112]. Сходные результаты приводят Юсупова Л.А., 2013 [215], обследовав свыше 200 пациентов, страдающих различными дерматозами, авторы установили следующие показатели распространенности психической патологии: психогении по типу нозогенной и реактивной депрессии – 23%; личностные расстройства – 58%; органические, эндогенные аффективные расстройства, дерматозойный бред – 13%; соматоформные расстройства – 3,6%.

В современной медицинской психологии считается, что процессы отражения состояния тела в психике определяют логику развития любого заболевания [20, 21, 172]. Патология кожи, сопровождающаяся наличием высыпаний и новообразований, может сопровождаться ухудшением социального положения пациентов, формированием чувства ущербности и неполноценности, которые часто требуют вмешательства психотерапевта или медицинского психолога. В случае кожных изменений и деформаций психологическими особенностями пациентов становятся уязвимость, тревога, стыд, опасения нахождения в социуме [106, 110]. Усугубляет психологический дискомфорт больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи «социальная непрестижность» клинических проявлений, страх перед возможным «озлокачествлением» процесса, необходимостью «калечащих» операций, что

приводит к чрезмерному напряжению реактивных сил организма [3, 207]. Каким бы ни был пусковой фактор, в патогенез многих заболеваний вовлекаются интегративные системы организма и, прежде всего, – нервная система, в свою очередь отражающая (и во многом определяющая) психическое состояние больных: возникновение расстройств сна, аппетита, нозогенной тревоги и депрессии. Все вышеперечисленное является фактором риска снижения качества жизни больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи [87, 188, 141, 150].

Область интереса психоонкологии выходит за рамки лечения рака и включает образ жизни больного, психологические и социальные аспекты онкологических заболеваний. Психоонкология изучает как влияние онкозаболевания на психологическое здоровье пациента, так и влияние психологических и социальных факторов, включая социальные взаимодействия пациента с медицинским персоналом и семейным окружением, на канцерогенез и течение онкологического процесса [66, 115, 267].

Психоонкология занимается изучением следующих психологических факторов, вызываемых раковым заболеванием: эмоциональной реакции пациентов на всех стадиях заболевания, отношением членов их семей и лиц, осуществляющих уход за больными (психосоциальный фактор), а также психологических, поведенческих и социальных факторов, которые могут влиять на заболеваемость и смертность вследствие онкологических заболеваний (психобиологический фактор). В сферу интересов психоонкологии входит психологическое исследование условий возникновения рака; изучение действия психологических факторов на развитие и прогрессию злокачественных новообразований, а также обеспечение оптимальной адаптации онкологического больного, включающей факторы приспособления, обусловленные болезнью, личностью пациента, обществом, и факторы, предрасполагающие к плохой адаптации [47, 120, 187, 188, 273].

Эпидемиологические данные показывают, что онкобольные очень часто страдают коморбидными психическими расстройствами. Так, большой

депрессией страдают 10 – 25 % из них (проявления «депрессивных симптомов», определяемых методом скрининга, встречаются, по разным оценкам с частотой от 7 до 58%. Симптомы тревоги выявляются у 15 – 28 % пациентов, при этом часто она бывает обусловлена тревожным, фобическим, либо паническим расстройством [103, 120]. Эти и другие психические расстройства могут негативно влиять на процесс лечения основного заболевания, а при их лечении, в свою очередь, следует учитывать фактор влияния онкологического процесса на их возникновение и течение психических расстройств [67, 87, 106]. В этой связи все большее внимание исследователей обращается к психоонкологии, т.е. к дисциплине, занимающейся изучением психологических и социальных аспектов рака, и возможностями смягчения дистресса, который поражает многих онкологических больных [17, 28, 216].

Депрессивные состояния относятся к числу часто встречающихся психопатологических синдромов у лиц, страдающих соматическими заболеваниями, в том числе онкологическими. В последнее время в связи с успехами онкологии врачи больше внимания стали уделять психологическому и психиатрическому аспектам этой патологии. Аффективные нарушения у больных раком в значительной мере связаны с семантическим значением установленного диагноза. Депрессивную симптоматику рассматривают как психогенные реакции (нозогении), при которых в качестве патогенного фактора выступает осознание больным угрозы, исходящей от болезни. С получением данных об участии психологических механизмов в развитии опухолей, распространенностью пограничных психических нарушений у больных раком и необходимостью психологической поддержки таких больных исследования данной проблемы начали занимать все большее место [67, 106, 110, 288].

Онкологическое заболевание воспринимается пациентами как катастрофа, приобретающая характер экзистенциального криза, завершающегося формированием депрессий. В ряду связанных с онкологическими заболеваниями психических расстройств депрессия – одно из наиболее распространенных. Депрессии не только причина душевных страданий, они ассоциированы с целым

рядом социодемографических, терапевтических и психологических проблем [172].

Формирование депрессий негативно сказывается на течении злокачественных новообразований, способствует прогрессированию рака. Депрессия у больных раком снижает КЖ, сокращает ее продолжительность, усиливает боли и другие соматические симптомы, продлевает сроки госпитализации, ухудшает комплаентность и адгерентность (приверженность лечению). Выявление, диагностика и терапия депрессий в онкологии представляются весьма сложной и на современном уровне знаний пока еще далекой от разрешения проблемой. В качестве серьезного барьера, препятствующего эффективному лечению депрессий, выступает весьма распространенное заблуждение, согласно которому для пациента, страдающего онкологическим заболеванием, грусть и тоска являются естественным, нормальным и, соответственно, не требующим лечения состоянием [172, 288].

Распространенность депрессий у онкологических больных значимо выше, чем в общей популяции. Особенно высока распространенность гипотимии на поздних этапах течения онкологического заболевания: в терминальной стадии рака депрессия выявляется у 75% от их общего числа. Наиболее высокие показатели распространенности депрессии регистрируются при опухолях мозга (41–93%), головы и шеи (до 42%), поджелудочной – до 50% и молочной – 10–25% желез, легких – 15–44%, гинекологической сферы (23%). Значения соответствующих показателей снижаются при раке толстой кишки – 13% и лимфомах – 8% [67, 78, 326, 336].

В настоящее время все чаще в научно-медицинской литературе встречаются термины «качество жизни» (КЖ) и «КЖ, связанное со здоровьем». И хотя их трактовка с позиций врачей-клиницистов и специалистов в области социологии медицины нередко различается, подобная тенденция является результатом изменения взглядов на саму философию оказания медицинской помощи. Сегодня медицинская модель, целью которой служат устранение заболевания, и восстановление функционирования человеческого организма, постепенно

сменяется моделью, ориентированной на психосоциальный подход. Подобная концепция требует не только восстановления биологической функции организма, но и нормализации его психологического и социального функционирования [4, 17, 73].

Первой попыткой медицинской интерпретации феномена КЖ стала статья профессора Колумбийского университета США D. Karnovsky «Клиническая оценка химиотерапии при раке» (1947). Созданная им шкала Карновского и сегодня используется клиницистами для оценки состояния пациента наряду со шкалой ECOG 19. Таким образом, первыми пациентами, КЖ которых стало предметом изучения в медицине, были онкологические больные, а данная публикация положила начало этому научному направлению в целом [87, 106, 354].

В онкологии исследования КЖ регулярно используются более 30 лет. По данным MedLine и CANCERLIT (Национальная библиотека США), только за последние пять лет обнаружено более 5 тыс. ссылок, посвященных исследованию КЖ. Методология исследования КЖ позволяет точно описать сложную гамму многогранных и разноплановых нарушений, происходящих в процессе развития злокачественной опухоли и лечения больного. Согласно рекомендациям Food and Drug Administration (FDA), опубликованным в США в 1985 г., оценка КЖ больного необходима при клинических исследованиях, связанных с внедрением новых лекарственных препаратов в онкологии. В резолюциях Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) указывается, что КЖ является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии (после выживаемости) [82, 132, 135, 273].

В настоящее время широко распространена концепция внутренней картины болезни (ВКБ), описанная Р.А. Лурией (1977) как совокупность переживаний и ощущений пациента в связи с заболеванием и лечением. В структуре ВКБ выделяется несколько уровней: болевой, эмоциональный, интеллектуальный и волевой. ВКБ является составляющей частью понятия качества жизни (КЖ),

представляющего собой характеристику, включающую весь опыт жизни с ее ценностями, событиями, целями, отношением к здоровью и болезни [28, 109]. В процессе формирования КЖ велика значимость психосоматического взаимодействия, поскольку существует доказанный факт неблагоприятного влияния тревожных и депрессивных расстройств на течение многих болезней. Значение имеют также психосоциальные взаимосвязи: установлено, что лица с низким социально-экономическим статусом имеют более низкий уровень субъективного контроля, оптимизма, доброжелательности, самоуважения и более высокие показатели morbidity и смертности по сравнению с представителями среднего класса [88, 165, 216].

Известно, что важной составляющей формирования внутренней картины болезни (ВКБ) является отношение к возможным изменениям внешнего вида, а среди косметических дефектов наиболее значимыми являются патологические изменения кожи лица и тела. Отношение к болезни интегрирует все психологические категории, в рамках которых анализируется понятие «внутренняя картина болезни». Это и знания о болезни, ее осознание личностью, понимание роли и влияния болезни на жизненное функционирование и эмоциональные, и поведенческие реакции, связанные с болезнью. Стратегия адаптивного или дезадаптивного поведения больных в настоящем и будущем предполагает различные варианты: активную борьбу с болезнью, принятие роли больного, игнорирование болезни и другие защитно-приспособительные механизмы личности, которые не может не учитывать лечащий врач, психолог, психотерапевт в активной работе с больным и его окружением. В настоящее время под ВКБ понимается субъективное отношение больного к своему заболеванию, складывающееся из болезненных ощущений и внешних проявлений болезни, оценки механизмов их возникновения, тяжести и значения для будущего, а также типы реагирования на болезнь [87, 106, 109].

В научной литературе встречаются различные сведения о влиянии душевного состояния на развитие и течение онкологических заболеваний, взаимосвязь эмоций, центральной нервной и иммунной систем является

доказанным фактом. Так называемыми психологическими канцерогенами являются различные психотравмирующие события, длительное пребывание в состоянии тоски и отчаяния. Ведущую роль в воздействии на иммунную систему, приводящем к повышенному синтезу атипичных клеток, играет потеря интереса к жизни. Значимыми predispositionами развития злокачественных новообразований являются конституционально-депрессивная структура личности и преморбидный инфантилизм. Также существует связь онкологии с низким социально-экономическим статусом [115, 150, 216, 266].

У пациентов с онкологическими заболеваниями с локализацией на коже, а особенно в области головы и шеи развиваются более выраженные психические нарушения, чем у пациентов с раковым поражением женских репродуктивных органов, молочной железы, прямой кишки и предстательной железы. Среди отечественных исследований не представлено данных, схожих с вышеназванными, о взаимосвязи локализации и тяжести психических расстройств, хотя имеется немало исследований, посвященных данной теме. Качество жизни имеет прогностическое значение для оценки эффективности лечения и выживаемости онкологических больных: при многих локализациях опухолевого процесса, чем выше качество жизни, тем лучше прогноз. Установлено, что параметры качества жизни онкологических больных обладают независимой прогностической значимостью и являются более точным фактором прогноза выживаемости и состояния больного, чем общесоматический статус [73, 82, 89, 267]. Из этого следует, что качество жизни онкологических больных нужно изучать не только как показатель эффективности терапии и реабилитации, но и повышать его за счет проведения лечебно-реабилитационных мероприятий.

По рекомендациям Международного центра исследования качества жизни и Российского национального центра исследования и лечения рака (НЦИЛР), КЖ – показатель, на который должен ориентироваться онколог в процессе принятия решения относительно целей лечения (реабилитации) конкретного больного, выбора методов их достижения и идентификации результатов проведенных мероприятий [79].

Центральным психологическим механизмом личностных изменений в условиях хронической соматической болезни выступает перестройка иерархии мотивов по типу их переподчинения новому главному смыслообразующему мотиву – сохранению жизни и восстановлению здоровья. Под типом отношения к болезни (ТОБ) подразумевается совокупность представлений пациента о своем заболевании, его ощущений и переживаний в связи с болезнью, а также эмоциональных реакций на заболевание и лечение. Понятие ТОБ было предложено для того, чтобы подчеркнуть расхождение между субъективными построениями больного в отношении своего заболевания и объективными клиническими данными [34, 115, 354].

Социально-демографические факторы (СДФ) в рамках биопсихосоциальной концепции болезни оказывают значительное влияние на формирование ВКБ пациентов с меланомоцитарными заболеваниями кожи, однако лишь отдельные публикации освещают данную проблему. Недооценка указанных особенностей не позволяет в полной мере оценить закономерности формирования ВКБ больных данного профиля, и, соответственно, разработать индивидуальные стратегии коррекции ВКБ и комплексного лечения больных меланомоцитарными заболеваниями кожи. Изучение влияния СДФ на формирование ВКБ является важным компонентом целостного и дифференцированного подхода в психологическом сопровождении лечебного процесса [78, 107, 115].

Для улучшения качества жизни онкологических больных применяют различные методы и подходы, широко используется краткосрочная и длительная групповая психотерапия у лиц с опухолями различной локализации [35, 45]. Из других техник и подходов, использующихся для повышения качества жизни онкологических пациентов, можно отметить следующее: нейролингвистическое программирование, направленное на развитие интуитивно-образного мышления с целью приобретения новой модели жизни; голотропную терапию (определенные техники дыхания), способствующую формированию зрелых и стойких защитных механизмов психики; гештальт-терапию и транзактный анализ, развивающие более глубокое осознание собственных чувств, мыслей и поведения;

позитивную психотерапию, построенную на тренировке умения видеть положительные стороны в негативных событиях; рациональную и суггестивную психотерапию (внушение); аутогенную тренировку и различные релаксационные техники; логотерапию, направленную на поиск смысла жизни; семейную психотерапию. Довольно широко, особенно в последние годы, используется музыкотерапия и арттерапия (терапия искусством) [45, 67, 79, 187, 216].

Заключение

Анализ проблем диагностики МК показал, что в настоящее время имеет место недостаток современных методов для дифференциальной диагностики меланомы и меланомоопасных невусов, недостаточная профессиональная онкологическая осведомленность медицинского персонала и низкие общие санитарные знания населения. Все эти факторы вместе негативно влияют на своевременную диагностику начальных признаков злокачественного роста пигментных новообразований и результаты лечения меланомы. В связи с этим разработка новых эффективных методов и алгоритмов диагностики (с учетом поэтапного анализа клинико-anamнестических, инструментальных, морфологических и биохимических маркеров, а также психоэмоционального статуса), учебных профессиональных программ и повышение уровня общей медицинской грамотности населения являются актуальными и необходимыми сегодня.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объем исследования и общая характеристика больных

Дизайн исследования – моноцентровое, открытое рандомизированное контролируемое.

Протокол проведения исследования. В основу диссертации положено исследование по междисциплинарному принципу с участием двух групп специалистов – врачей дерматологов и онкологов. Объектами исследования явились жители Республики Крым. В течении 5 лет (2010-2014 гг.) проведен скрининг населения во всех городах и районах Крыма на предмет выявления подозрительных пигментных новообразований кожи (диспластический невус и меланома кожи), данные представлены в таблице 2.1. Схема проведения исследования представлена на рисунке 2.1.

Таблица 2.1 - Динамика выявления меланомы и новообразований кожи в регионарных центрах Республики Крым за период 2010-2014 гг.

№п/п	Административная территория	Всего	2010г.	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.
	Количество пациентов, обратившихся к врачу-дерматологу	1021969	197684	210589	200341	207928	205427
	Количество пациентов, обратившихся к врачу-онкологу	1291842	240421	256730	278355	235984	280352
		Взято на учет	2010г.	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.
	Республика Крым	меланома кожи	157	174	159	162	148
		другие ЗНК	1120	1105	1294	1336	1261
1	г.Симферополь	меланома кожи	29	40	45	31	32
		другие ЗНК	253	254	288	288	299
2	Бахчисарайский р-н	меланома кожи	9	5	2	2	4
		другие ЗНК	38	35	38	45	45
3	Белогорский р-н	меланома кожи	6	3	2	5	5
		другие ЗНК	39	19	26	41	47
4	Джанкойский р-н	меланома	16	5	5	10	7

		кожи					
		другие ЗНК	43	30	39	49	33
5	Кировский р-н	меланома кожи	7	2	4	2	2
		другие ЗНК	22	17	20	15	19
6	Кировский р-н	меланома кожи	3	0	1	1	2
		другие ЗНК	11	9	12	10	16
7	Старый Крым	меланома кожи	4	2	3	1	0
		другие ЗНК	11	8	8	5	3
8	Красногвардейский р-н	меланома кожи	2	6	6	5	5
		другие ЗНК	40	38	39	42	33
9	Красноперекопский р-н	меланома кожи	0	2	3	2	3
		другие ЗНК	16	11	17	26	22
10	Красноперекопский р-н	меланома кожи	-	-	3	1	2
		другие ЗНК	-	-	5	9	7
11	г. Красноперекопск	меланома кожи		-	3	1	1
		другие ЗНК	-	-	12	17	15
12	Ленинский р-н	меланома кожи	4	5	1	7	0
		другие ЗНК	30	20	31	20	28
13	Нижнегорский р-н	меланома кожи	0	4	3	4	4
		другие ЗНК	20	18	27	15	21
14	Первомайский р-н	меланома кожи	1	4	0	1	3
		другие ЗНК	12	16	12	16	12
15	Раздольненский р-н	меланома кожи	2	3	0	2	1
		другие ЗНК	12	17	14	17	21
16	Сакский р-н	меланома кожи	11	11	8	5	14
		другие ЗНК	50	51	62	75	52
17	Симферопольский р-н	меланома кожи	8	15	15	18	6
		другие ЗНК	42	41	68	90	72
18	Советский р-н	меланома кожи	2	2	2	1	0
		другие ЗНК	11	16	15	12	18
19	г. Судак	меланома кожи	4	4	6	3	4
		другие ЗНК	18	20	32	14	25
20	Черноморский р-н	меланома кожи	2	4	5	0	4
		другие ЗНК	11	21	24	22	19
21	г. Керчь	меланома	13	15	13	23	12

		кожи					
		другие ЗНК	131	149	167	176	156
22	г. Ялта	меланома кожи	12	8	14	11	10
		другие ЗНК	114	120	118	104	92
23	г.Евпатория	меланома кожи	12	11	11	9	11
		другие ЗНК	91	86	102	97	85
24	г.Феодосия	меланома кожи	12	14	8	11	12
		другие ЗНК	77	81	104	118	116
25	г.Алушта	меланома кожи	4	8	6	5	7
		другие ЗНК	38	38	38	38	34
26	г. Армянск	меланома кожи	1	3	0	5	2
		другие ЗНК	12	7	13	16	12

Схема проведения исследования



Рисунок 2.1 – Схема проведения исследования.

Осмотренные пациенты формировались в группу риска, и направлялись на дообследование и хирургическое лечение в единый центр – ГБУЗ РК «Клинический онкологический диспансер им. Е.В. Ефетова», г.Симферополь. Междисциплинарная бригада – онкологи и дерматологи проводила уточнение диагноза, путем проведения совместного клинического осмотра и цифровой дерматоскопии. Диспластический невус из группы подозрительных направляли на профилактическое удаление. Больных с выявленной меланомой кожи, подвергали

дополнительному обследованию, для исключения метастазов и первичной множественности. Далее пациентов рандомизировали на два варианта хирургического удаления: функционально-щадящее или стандартное широкое иссечение. Все удаленные ткани подвергались специальному морфологическому исследованию. Все пациенты участвовавшие в исследовании оставались под наблюдением с оценкой их психоэмоционального состояния в процессе адаптации в течении послеоперационного периода.

Методика рандомизации

Пациенты инициировались по критериям включения в протокол.

Основными критериями включения пациентов в исследование было:

1. пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 85 лет.
2. пациенты согласные и способные подписать информированное согласие и выполнять требования протокола.

3. пациенты с локализацией ДН и МК на коже туловища и конечностей.

4. пациенты с МК, имеющие локальную стадию процесса (IA, IB, IIA, IIB).

Основными критериями исключения пациентов из исследования было:

1. пациенты младше 18 и старше 85 лет.
2. пациенты с локализацией МК на слизистых оболочках.
3. наличие в анамнезе других злокачественных опухолей.
4. пациенты, не согласные с участием в исследовании по протоколу

В случае соответствия пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании. Методом конвертов производили рандомизацию на две группы.

Методика хирургического лечения

1 –я группа –стандартное широкое иссечение.

2-я группа– функционально-щадящее удаление.

1-я группа: Широкое иссечение опухоли по стандартам онкохирургии в зависимости от стадии заболевания. При удалении новообразования на теле отступали 3 см от видимого края опухоли, при удалении новообразования на

конечностях, голове и шее – 2 см, уровень глубины иссечения – собственная фасция подлежащей мышцы. В случае невозможности сопоставления краев раны использовали аутодермальный трансплантат.

2-я группа – функционально- щадящее удаление. Для меланомы кожи в начальной стадии горизонтального роста отступали 1 см от внешнего края и глубина удаления – до подкожно жировой клетчатки.

Удаление на основе принципов реконструктивно- пластической хирургии с целью минимизации негативных внешних и функциональных последствий (см. рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Схема функционально - щадящего удаления новообразования кожи головы и шеи.

С 2010 по 2014 гг. на базе ГБУЗ Республики Крым «Крымский Республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова»

было проведено обследование 409 пациентов, поступивших с предварительным диагнозом: МК, атипичный или диспластический меланоцитарный невус, немеланоцитарные новообразования кожи, требующие уточняющей и дифференциальной диагностики.

В группе из 409 пациентов, возраст колебался от 18 до 85 лет и в среднем составил $45,47 \pm 21,81$ лет. Мужчин было 149 (36,4%), женщин – 260 (63,6%).

При клиническом обследовании у 409 пациентов было выявлено 1254 новообразования кожи, большинство из которых первоначально были отнесены к атипичным меланоцитарным новообразованиям. После завершения комплексной диагностики, с учетом данных морфологического исследования, характеристика исследованных новообразований кожи представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Характеристика исследованных новообразований кожи

Вид опухоли	Число новообразований кожи	
	Абс.	%
Меланома (T ₁₋₄ N ₀ M ₀)	262	20,9
Пограничный невус (меланоцитарная дисплазия - 71)	96	7,7
Сложный (смешанный) невус (меланоцитарная дисплазия - 54)	103	8,2
Папилломатозный невус (меланоцитарная дисплазия – 3)	237	18,9
Эпидермальный невус	11	0,9
«Голубой» невус	8	0,6
Комбинированный невус	4	0,3
Врожденный невус	25	2
Гемангиома	65	5,2
Дерматофиброма	84	6,7
Себорейный кератоз	359	28,6
Всего	1254	100

Характеристика больных с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями кожи

По данным комплексного исследования доброкачественные меланоцитарные новообразования кожи диагностированы у 147 больных. Возраст больных колебался от 16 до 82 лет (средний возраст – $47,34 \pm 20,82$ лет), мужчин было 53 (36,0%), женщин – 94 (64,0%). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Характеристика пациентов с доброкачественными новообразованиями

Возраст	Число больных, n=147			
	Мужчин, n=53		Женщин, n=94	
	Абс.	%	Абс.	%
10-20	2	1,4	4	2,7
20-30	11	7,5	15	10,3
30-40	13	8,7	16	10,9
40-50	16	10,9	27	18,4
50-60	4	2,7	21	14,3
60-70	4	2,7	2	1,4
70-80	2	1,4	6	4
80-90	1	0,7	3	2
Всего	53	36,0	94	64,0

При обследовании 147 пациентов выявлено 484 меланоцитарных пигментированных новообразования кожи, из них 128 с признаками дисплазии. Подозрение на МК при клиническом обследовании было высказано у 82 пациентов. В анамнезе имели травму пигментного новообразования 44 пациента, а остальные пациенты обратились к врачу первичной клинической сети в связи с изменениями пигментных новообразований за последний год.

У 82 пациентов с клиническим подозрением на МК выявлено 81 меланоцитарное новообразование с признаками дисплазии I-III степени и 164 атипичных меланоцитарных новообразования без признаков дисплазии. У 65

пациентов без наличия клинического подозрения на МК выявлено 47 меланоцитарных новообразования с признаками дисплазии I-III степени и 192 меланоцитарных новообразования без признаков дисплазии.

Характеристика всех исследованных пигментных меланоцитарных новообразований кожи представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Характеристика исследованных пигментных меланоцитарных новообразований кожи

Вид опухоли	Число меланоцитарных новообразований кожи	
	Абс.	%
Пограничный невус	96 (71 из них – с меланоцитарной дисплазией)	19,8
Сложный невус	103 (54 из них – с меланоцитарной дисплазией)	21,3
Папилломатозный (внутридермальный) невус	237 (3 из них – с меланоцитарной дисплазией)	49
Эпидермальный невус	11	2,3
«Голубой» невус	8	1,7
Комбинированный невус	4	0,7
Врожденный невус	25	5,2
Всего	484	100

Характеристика больных МК

По данным комплексного исследования первичная МК диагностирована у 262 больных. Возраст больных колебался от 19 до 85 лет (средний возраст – $43,7 \pm 17,85$ лет), мужчин было 96 (36,6%), женщин – 166 (63,4%). Распределение больных МК по полу и возрасту представлено в таблице 2.5, распределение по стадии заболевания в таблице 2.6, распределение по классификации TNM (7-е издание, 2011 г.) в таблице 2.7.

Таблица 2.5 – Характеристика пациентов с первичной МК

Возраст	Число больных, n=262			
	Мужчин, n=96		Женщин, n=166	
	Абс.	%	Абс.	%
10-20	4	1,5	13	5
20-30	3	1,1	12	4,6
30-40	21	8	25	9,5
40-50	23	8,8	33	12,6
50-60	19	7,3	29	11
60-70	18	6,9	21	8
70-80	3	1,1	17	6,5
80-90	5	1,9	16	6,2
Всего	96	36,6	166	63,4

Таблица 2.6 – Характеристика пациентов с первичной МК по стадии заболевания в соответствии с классификацией AJSC (7-е издание, 2011 г.)

Стадия заболевания	Число больных	
	Абс.	%
0	6	2,3
IA	106	40,3
IB	29	11,1
IIA	82	31,3
IIB	34	13,0
IIC	5	2,0
Всего	262	100

Таблица 2.7 – Характеристика пациентов с первичной МК по критерию «Т» из системы TNM (7-е издание, 2011 г.)

TNM	Число больных	
	Абс.	%
Tis	6	2,3
T ₁ aN ₀ M ₀	106	40,3
T ₁ bN ₀ M ₀	9	3,4
T ₂ aN ₀ M ₀	20	7,6
T ₂ bN ₀ M ₀	5	2,0
T ₃ aN ₀ M ₀	77	29,4
T ₃ bN ₀ M ₀	8	3,1
T ₄ aN ₀ M ₀	26	9,9
T ₄ bN ₀ M ₀	5	2,0
Всего	262	100

Поиск, выявление и диагностика пигментных новообразований кожи, диспластических невусов и МК проводились с использованием комплекса диагностических методов. Клиническое исследование включало:

- опрос больного, изучение данных анамнеза, наследственности, конституции, типа кожи и вредных воздействий;
- осмотр кожных покровов пациента с выявлением всех пигментных и безпигментных новообразований, включая подозрительные на МК;
- физикальное обследование первичной опухоли кожи и зон регионарного метастазирования.

Для первичного выявления подозрительных на МК новообразований использовали один из наиболее известных клинических симптомокомплексов - правило ABCD, предложенное Friedman в 1985 г.

Клинически предварительно оценивали форму, цвет, размер и границы новообразования, а также динамику изменения по анамнестическим данным.

Эпилюминисцентную поверхностную микроскопию (дерматоскопию) новообразования проводили с помощью цифрового дерматоскопа (Horus score DDC-100, производство Корея). При дерматоскопии для того, чтобы сделать поверхностные слои кожи более прозрачными на поверхность новообразования наносили масло (Dermatoscopy Oil, K-00.34.005, Heine Optotechnik, Германия). Затем прислоняли дерматоскоп с небольшим нажатием к поверхности пигментного новообразования, контролируя, чтобы невус находился в центре контактной платы. Настраивали резкость изображения с помощью фокусирующего кольца и изучали структуру пигментных новообразований при освещении встроенными светодиодами (LED) при стандартном увеличении в 10 раз. Контактная плата после обследования каждого пациента отсоединялась от дерматоскопа и дезинфицировалась по стандартной методике.

Помимо выявления кожной патологии, в задачи дерматоскопии входила дифференциальная диагностика типичных пигментных новообразований (невусов) и таких пигментированных новообразований кожи как: себорейный кератоз, гемангиома, дерматофиброма.

При анализе полученных данных проводилось клинико-морфологическое сопоставление структурных особенностей немеланоцитарных и меланоцитарных пигментных новообразований кожи.

У больных МК в план комплексного обследования помимо клинического, лабораторного и комплексного дерматоскопического исследований включались рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и, по показаниям, компьютерная томография и магнитнорезонансная томография органов грудной и брюшной полости.

2.2. Методики лабораторного обследования и оценки психоэмоционального статуса пациентов и методы статистической обработки полученных данных

Методы изучения состояния протеиназ-ингибиторной системы

Кровь для исследований брали из локтевой вены. Сыворотку крови получали из нестабилизированной крови путем центрифугирования в течении 15 мин при 5000 об/мин после предварительного охлаждения.

Супернатант кожного гомогената получали путем гомогенизации патологического участка кожи взятого во время операции и готовили 10% гомогенат в 0,9% растворе NaCl. Полученный гомогенат центрифугировали 15 минут при 5000 об/мин и отбирали надосадочную жидкость – супернатант.

Трипсиноподобную активность (ТПА) сыворотки крови и биологической жидкости (супернатант кожного гомогената) изучали спектрофотометрическим методом, который основывается на измерении скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина (БА) от синтетического субстрата N-бензоил-L-аргинина этилового эфира (БАЕЕ) (Reanal) [102]. Для его осуществления 1,0 мл биологической жидкости разводили до 2 мл 0,05 моль трис-HCl буфером (pH 8,0) и после преинкубации течение 5 мин добавляли 1 мл 1,5 ммоль раствора БАЕЕ. Реакцию проводили в термостатированной кювете (25°C) спектрофотометра, регистрируя прирост оптической плотности при 253 нм с интервалом 2-3 мин в течение 10-15 мин по сравнению с контрольной пробой на спонтанный гидролиз БАЕЕ. Расчет

активности проводили по приросту оптической плотности в пробе за 1 мин и выражали в нмоль гидролизованного субстрата за одну минуту в пересчете на 1 мг белка ($\text{нмоль} \cdot (\text{мин} \cdot \text{мг белка})^{-1}$).

Расчет трипсиноподобной активности сыворотки крови проводили по приросту оптической плотности в пробе за 1 мин и выражали в мкмоль БА, освобожденного 1 мл биологического материала за 1 мин.

Измерение эластазоподобной активности (ЭПА) сыворотки крови и биологической жидкости (супернатант кожного гомогената) проводили по гидролизу синтетического субстрата N-t-BOC-аланил-p-нитрофинилового эфира (БАНФЭ) (Reanal) [102]. Для этого в термостатированной кювете спектрофотометра (25°C) смешивали 0,5 мл биологической жидкости с 0,05 моль Na-фосфатным буфером (pH 6,5) до конечного объема пробы 2,9 мл. Пробу выдерживали в течение 5 мин, после чего к ней добавляли 0,1 мл раствора БАНФЭ в ацетонитриле. Прирост оптической плотности измеряли при 347,5 нм против пробы, которая содержала реактивы, делая отсчет через 2-3 мин в течение 10-15 мин. От линейного хода кривой накопления продукта реакции во времени, находили прирост оптической плотности $\Delta A_{347,5}$ в пробе за 1 мин. Прирост оптической плотности измеряли при 347,5 нм и результаты выражали в нмоль гидролизованного субстрата за одну минуту в пересчете на 1 мг белка. Расчет эластазоподобной активности сыворотки крови проводили по приросту оптической плотности в пробе за 1 мин и выражали в мкмоль БА, освобожденного 1 мл биологического материала за 1 минуту.

Определение антитриптической активности (АТА) сыворотки крови и биологической жидкости (супернатант кожного гомогената) изучали по методу, основанному на подавлении ингибиторами, содержащимися в сыворотке крови, активности трипсина, остаточные значения которой измеряли по расщеплению БАЭЭ [102].

Определение кислотостабильных ингибиторов (КСИ) биологической жидкости (супернатант кожного гомогената) проводили по величине антитриптической активности 5% ТХУ-экстракта биологической жидкости [102].

Для получения 5% ТХУ-экстракта к 4 мл биологической жидкости добавляли 0,45 мл 50% ТХУ (конечная концентрация ТХУ в пробе – 5%). Пробу, которая содержит 5% ТХУ выдерживают в течение 10 мин при 5°C и гомогенизируют при 0°C. Гомогенат центрифугируют в течение 15 мин при 5000 об/мин. После нейтрализации полученного 5% ТХУ-экстракта 0,5М NaOH в нем определяют концентрацию белка. Затем в 5% ТХУ-экстракте определяют уровень кислотостабильных ингибиторов для этого в опытную пробирку наливают 1,0 мл 5% ТХУ-экстракта, а в контрольную добавляют 1,0 мл 0,14 Н. раствора NaCl. Затем в каждую пробирку добавляют по 1 мл 0,05М Na -фосфатного буфера (pH 8,0), 0,1 мл раствора трипсина, 2 мл раствора бензоиларгинин-р-нитроанилина в 0,4 Моль буфере и перемешивают. Через 10 мин пробирки ставят на 30 мин в термостат при 37°C и после инкубации добавляют к ним по 0,5 мл 0,5 Н. раствора соляной кислоты для остановки ферментативной реакции. Определяют оптическую плотность жидкости в исследуемой и контрольной пробирках на спектрофотометре при длине волны 410 нм. Расчет проводили как при определении антитриптической активности. Результаты выражали в ИЕ/ г белка. Концентрацию белка определяли методом Лоури [102]. Все измерения оптической плотности проводили на спектрофотометре «Термо» (Biomate, Великобритания), прошедшем метрологическую проверку и экспертизу.

Морфологические методы исследования кожи (световая микроскопия, иммуногистохимия, трансмиссионная электронная микроскопия)

Забор материала для исследования проводился по стандартной методике с использованием инфльтрационной анестезии 2% раствором лидокаина. Материал биоптатов кожи больных бляшечной формой псориаза размерами 0,4 см x 0,4 см x 0,5 см фиксировали в 10% нейтральном формалине. Минимальный срок фиксации составлял 10 дней, в течение которых фиксирующая жидкость сменялась дважды. Фиксатор отмывали в проточной водопроводной воде 24 часа. Ткань обезвоживали в батарее спиртов восходящей концентрации (50%, 60%,

70%, 80%, 96% – 1,96% – 2 и абсолютный спирт), просветляли в ксилоле, выдерживали в насыщенном при +37°C растворе парафина в ксилоле, помещали в парафин при +56°C, с последующей заливкой в смесь парафина и пчелиного воска и изготовлением парафиновых блоков. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. С целью обзорной окраски, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое (ИГХИ) исследование проводили по стандартизированной методике с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 3-5 мкм, помещённых на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия) и реактивов компании DAKO.

Иммуногистохимическая панель включала в себя следующие антитела: CD3, CD8, CD20, CD56 (DakoCytomation), bcl 2, p53, Ki67. Система визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO.

В месте локализации антигена визуализировался продукт реакции коричневого цвета. Морфометрическое исследование маркеров включало подсчёт позитивных клеток в 5 полях зрения при увеличении 200 с помощью программы DP SOFT. Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли с помощью светового микроскопа «Olympus CX-41».

Пролиферативную активность меланоцитов изучали с помощью моноклональных антител Ki-67 (Clone MIB-1), которые идентифицируют ядерный антиген, присутствующий у большинства клеток, способных делиться. Антиген Ki-67, определяемый соответствующими моноклональными антителами, короткоживущий протеин, разрушающийся на протяжении 1-1,5 часов. Благодаря этому, Ki-67 выявляется только в клетках, которые делятся, так как не успевает накапливаться и не остаётся в покоящихся клетках. Ki-67 позитивные клетки подсчитывали в гистологических срезах в трех полях зрения микроскопа при увеличении x200 и x400. После подсчёта 100 ядер или клеток соответственно, вычисляли показатель в процентах в среднем по результатам изученных биоптатов.

В иммуногистохимической оценке экспрессии mtp53 использовали мышинные МкАТ к p53, клон DO-7, IgG2b (M7001 «DakoCytomation») в разведении 1:100 при времени экспозиции 60 мин. Критерием положительной реакции считалась окраска 10% и более ядер опухолевых клеток.

Vcl-2 выявляли с помощью МкАТ к Vcl-2, клон Vcl-2/124 (M0887«DakoCytomation»), в разведении 1:80 при инкубации 60 мин. Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10% опухолевых клеток.

Оценку уровня внутриядерной экспрессии p53 и Ki-67, мембранной экспрессии Vcl-2 проводили с учетом интенсивности окраски и распределения в опухолевой ткани в процентном эквиваленте на 100 клеток в 10 случайно выбранных полях зрения микроскопа (увеличение x40) гистологических срезов. В случае, где процент позитивных не превышал 20%, реакция расценивается как слабая. Если процент позитивных клеток был больше 20%, реакция считается выраженной. Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли с помощью светового микроскопа «Olympus CX-41».

Препараты для трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) взяты из участков поражённой кожи. Для ТЭМ вырезали кусочки размерами 1x1x1 мм на восковой дощечке и фиксировали на 2,5% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере (pH=7,2-7,4) в течение 1 часа в холоде; отмывали от фиксатора 0,1 М фосфатным буфером 3 раза через 10, 20, 30 мин; заливали кусочки 1% раствором четырехоксида осмия OsO₄ на 1 час на холоде (+4°C) или до почернения кусочков (раствор на том же фосфатном буфере); проводили по спиртам восходящей концентрации (25%, 30%, 50%, 70%, 96%, 100%).

Следующий этап – обезвоживание. Схема обезвоживания для ТЭМ представлена в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Схема обезвоживания

Трансмиссионная микроскопия
Обезвоживание в 70% – 1x10 мин
80,90,96% – 2x10 мин
100% – 2x15
абс. спирт+абс. ацетон 2x15 мин
абс. ацетон – 2x 15 мин
Смола (смесь Эпона и Аралдита):абс. ацетоном (1:2) – 18-24 часа
Смола (смесь Эпона и Аралдита):абс. ацетоном (1:1) – 24 часа
Смола (смесь Эпона и Аралдита):абс. ацетоном (2:1) – 18-24 часа
Смола (смесь Эпона и Аралдита) – 1 час с открытыми пробками – для удаления остатков ацетона
Заливка в такую же смесь смолы в капсулы
Полимеризация при 45 ⁰ С – 24 часа
Полимеризация при 60 ⁰ С – 48-72 часа
Приготовление ультратонких срезов
Контрастирование срезов 1% водными растворами уранилацетата и цитрата свинца
Полутонкие срезы (1 мкм) изготавливали на ультратоме УМПТ-7, окрашивали метиленовой синью и просматривали в световом микроскопе для ориентировочного определения характера материала
Изготавливали ультратонкие срезы (30 – 60 нм), окрашивали по Рейнольдсу
Просмотр и фотографирование препаратов на трансмиссионном электронном микроскопе ПЭМ-100 (диапазон увеличения – от x1000 до x30000).

Материалы и методы исследования психологического статуса

Материал исследования составили 409 пациентов (женщин, мужчин) с диагнозами: МК (n=262) (166 женщин и 96 мужчин), ПН (n=147) (94 женщины и 53 мужчины), в возрасте от 16 до 78 лет (средний возраст составил 45,47±21,81) славянского и тюркского этносов.

Дизайн исследования представлен следующим образом.

На первом этапе проводилась клиническая беседа, сбор анамнеза, анкетирование. Далее пациентам предлагалось пройти ряд психодиагностических тестов. Третий этап заключался в хирургическом удалении новообразования. Через месяц после этого респонденты повторно проходили тестирование.

Использовались следующие методы исследования: анализ и обобщение литературных источников по теме исследования, анализ анамнестических данных и медицинской документации, клиническая беседа, анкетирование, психодиагностика (тестирование), количественно-качественный анализ данных.

Анкета СДФ включала в себя следующие факторы: пол, возраст, семейное положение, образование, занятость на производстве.

Для решения конкретных эмпирических задач был использован следующие стандартизированный опросник SF-36. В ходе работы использовалась русскоязычная версия опросника SF-36 Health Survey. Опросник SF-36 (Health Status Survey) относится к неспецифическим инструментам и широко распространен при проведении исследований КЖ.

Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ- Statistica 8.0 производства StatsoftInc, США и программного обеспечения MS Excel Microsoft. Описательная статистика количественных признаков клинических данных представлена в виде среднего±стандартное отклонение с использованием критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Оценку корреляционных связей проводили с помощью коэффициента корреляции с учетом структуры данных с частым повторением. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ при $r > 0,30$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МК В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ И ДАННЫЕ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ МНК

3.1. Анализ эпидемиологических аспектов и организации раннего выявления больных меланомой кожи в Республике Крым за 2005- 2014 гг.

Злокачественные МНК – проблема высокой социальной значимости. Они являются одной из основных причин смерти и инвалидности населения развитых, а в последние годы и развивающихся стран, ведут к значительной утрате трудоспособности части общества. Статистические и эпидемиологические данные о заболеваемости злокачественными МНК и смертности от них, являясь основой для разработки противораковых программ, требуют постоянной оценки и анализа.

Результаты изучения состояния заболеваемости злокачественными МНК населения РК (рис. 3.1) свидетельствуют о ежегодном росте показателей общей онкозаболеваемости (на 100 тысяч населения), если в 2005 г. показатель составил 360,9, в 2010 г. – 368,9, а в 2014 г. – 391,6.

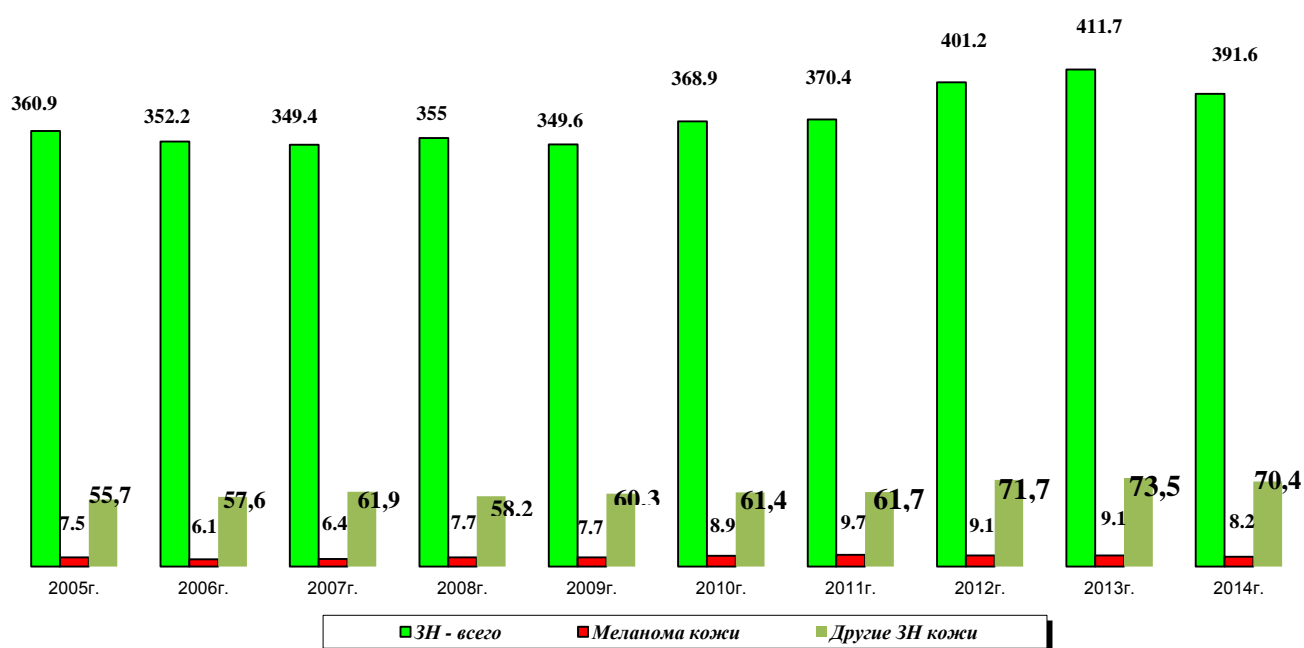


Рисунок 3.1 – Данные онкозаболеваемости в Республике Крым за 2005-2014 гг. (на 100 тыс. населения).

На протяжении десятилетия (2005-2014 гг.) лидирующее место в общей структуре заболеваемости занимают злокачественные МНК, в 2005 г. показатель составил 55,7, в 2009 г. – 60,3, и в 2014 г. – 70,4. Заболеваемость МК в Республике Крым также сохраняет статистическую тенденцию роста: в 2005 г. – 7,5; 2009 г. – 7,7; в 2012 г. и 2013 г. показатель составил 9,1 и 8,2 в 2014 г. (рисунок 3.1).

На рисунке 3.2 представлено сравнение стандартизованных показателей заболеваемости МК в РФ и РК. Как видно из рисунка, показатели в РК на протяжении десятилетнего периода превышают в 2,4 раза средние показатели по РФ.

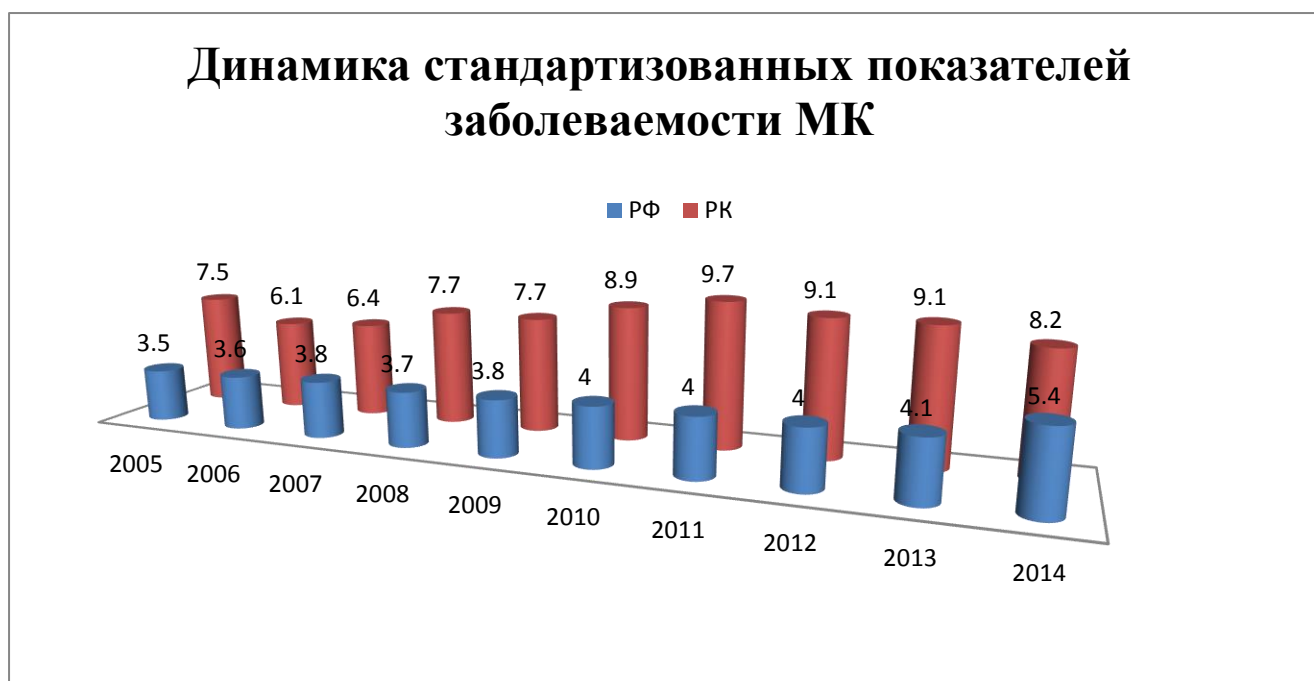


Рисунок 3.2 – Динамика стандартизованных показателей заболеваемости МК в РК и РФ.

Число больных МК взятых на учет с впервые в жизни установленными диагнозами также увеличивается (рисунок 3.3), в 2005 г. – это 139 случаев, в 2009 г. – 140 случаев, пик пришелся на 2011 г., когда было зарегистрировано 174 случая и в 2014 г. – 148 случаев.

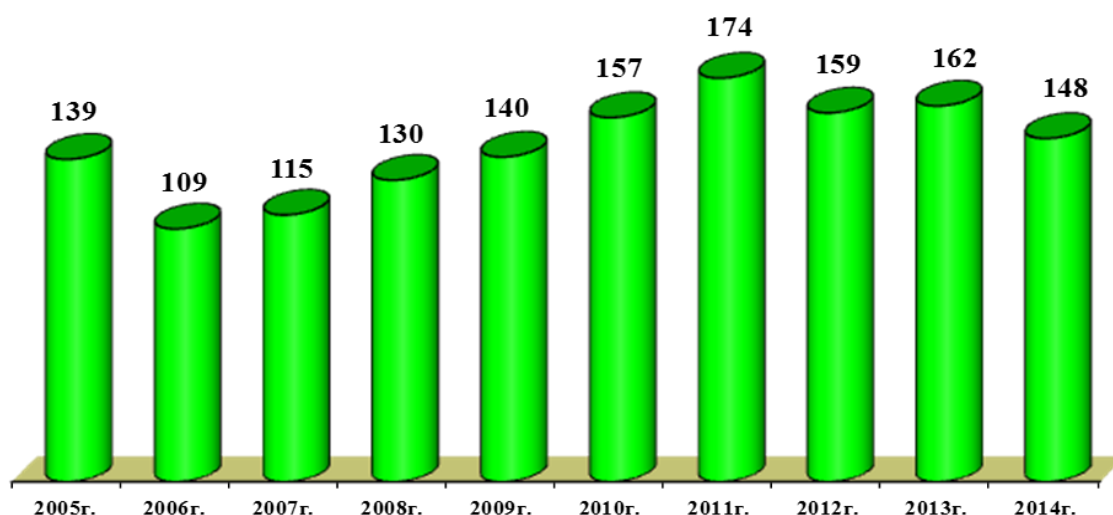


Рисунок 3.3 – Число больных меланомой кожи, взятых на учет в Республике Крым с впервые в жизни установленным диагнозом.

Соответственно и общее количество зарегистрированных пациентов с МК состоящих на учете за анализируемый период (данные представлены на рисунке 3.4) неуклонно растет, в 2005 г. – 1166 пациентов (58,7%), 2009 г. – 1295 (66,2%) , и в 2014 г. – 1681 (85,8%).

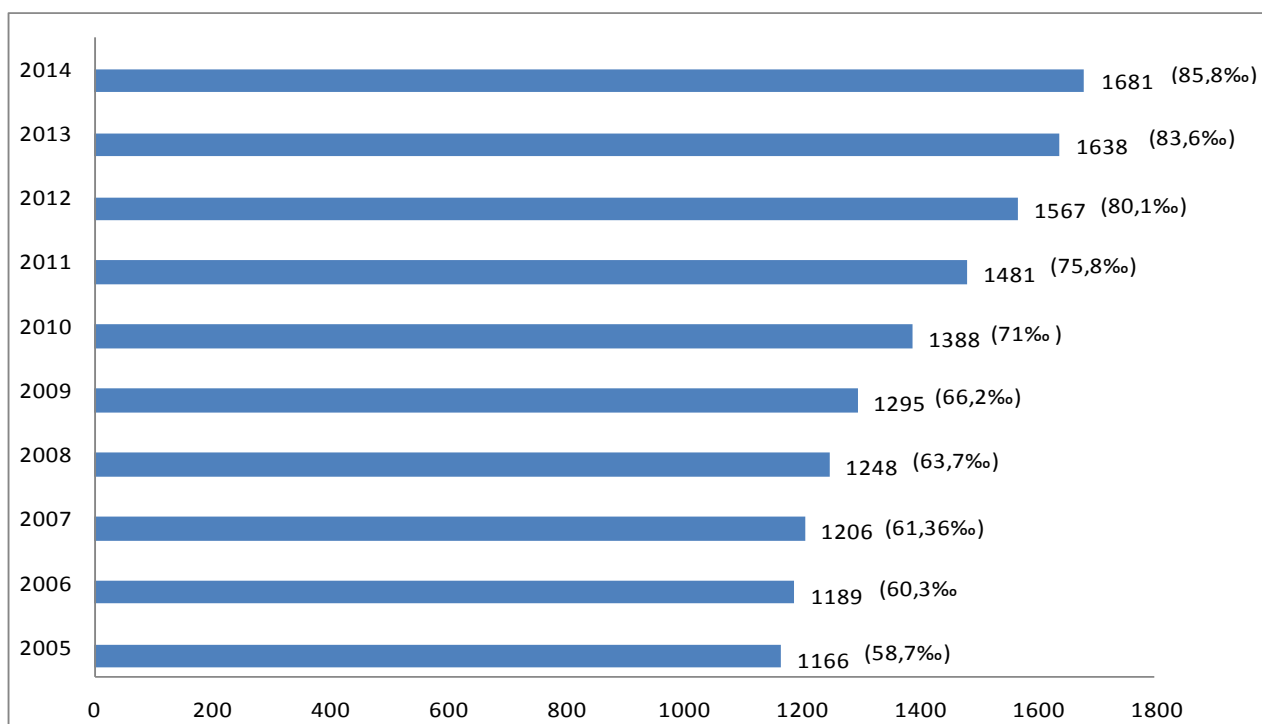


Рисунок 3.4 – Количество пациентов с МК состоявших на учете на конец отчетного года.

Анализируя возрастную-половую структуру пациентов с МК установлены определенные закономерности и тенденции (данные представлены на рисунке 3.5 и в таблице 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение в (%) пациентов с МК в зависимости от возраста

Годы	Дети+подростки (% от общего числа)	Трудоспособные (% от общего числа)	Пожилые (% от общего числа)
2005	0	49	51,0
2006	1,6	53	45,4
2007	0	55	45,0
2008	0,67	47	52,3
2009	1,3	51	47,7
2010	0,6	49	50,4
2011	1,0	49	50,0
2012	0,5	49	50,5
2013	1,7	44	54,3
2014	1,8	43	55,2

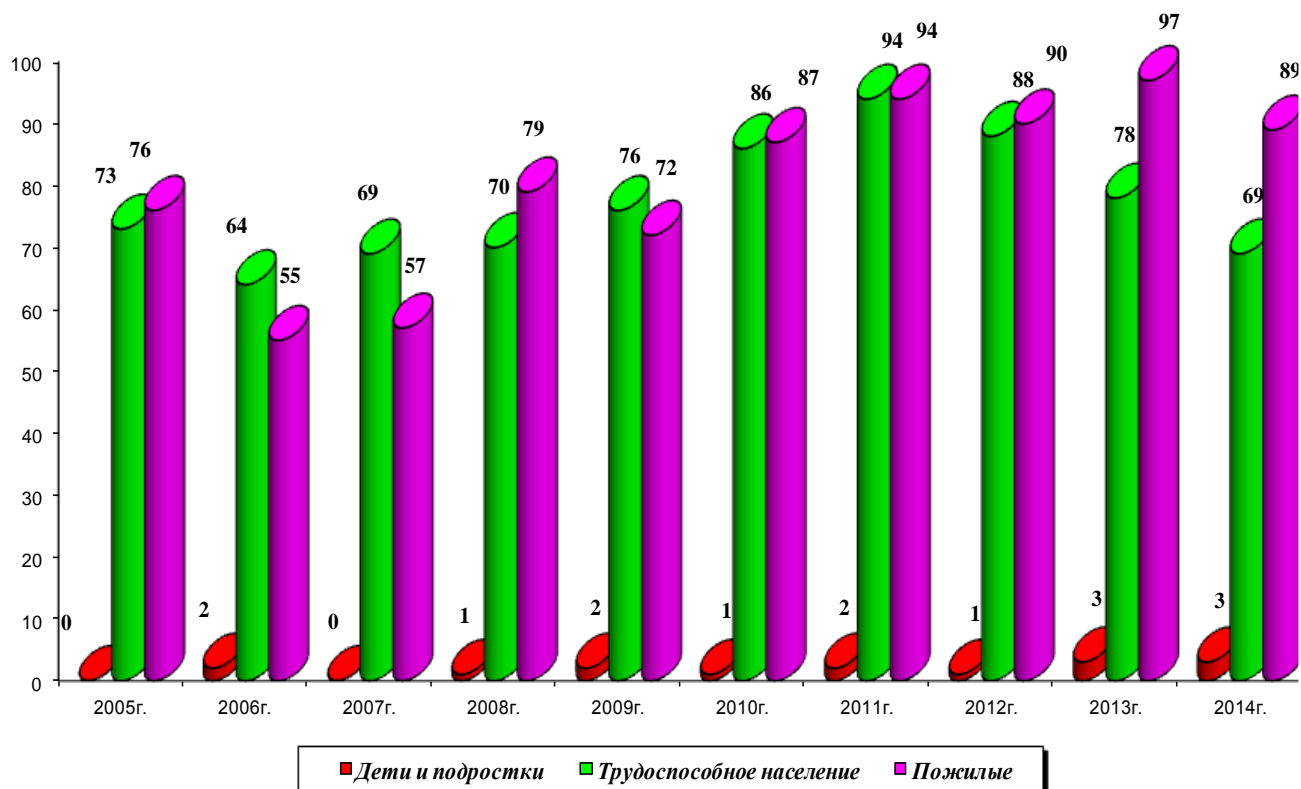


Рисунок 3.5 – Распределение пациентов с МК в зависимости от возраста.

Возрастные характеристики пациентов с МК выглядят следующим образом; относительно детей и подростков с МК – в 2005 году их не было зарегистрировано, в 2009 г. было 2 пациента, а это 1,3% и в 2014 г. уже 3 пациента и соответственно 1,8% от общего числа заболевших. Трудоспособная категория населения, заболевшая МК, характеризуется стабильно высоким уровнем показателей по Республики Крым, в 2005 г. – 49%; в 2009 г. – 51% и снижение до 43% в 2014 г. Лица пожилого возраста преобладают среди пациентов с МК, в 2005 г. – 51%; в 2009 г. – 47,7% и в 2014 г. – 55,2%.

Гендерное распределение пациентов с МК (рисунок 3.6, 3.7, таблица 3.2) свидетельствует о превалировании женщин, так в 2005 г. зарегистрировано 95(64%) случаев среди женщин и 54 (36%) случаев среди мужчин, в 2009 г.- 93(62%) и 57(38%) случаев соответственно и в 2014 г. 93(58%) и 68(42%). В целом за период 2005-2014 гг. количество заболевших мужчин возросло на 52%, и количество женщин на 82%.

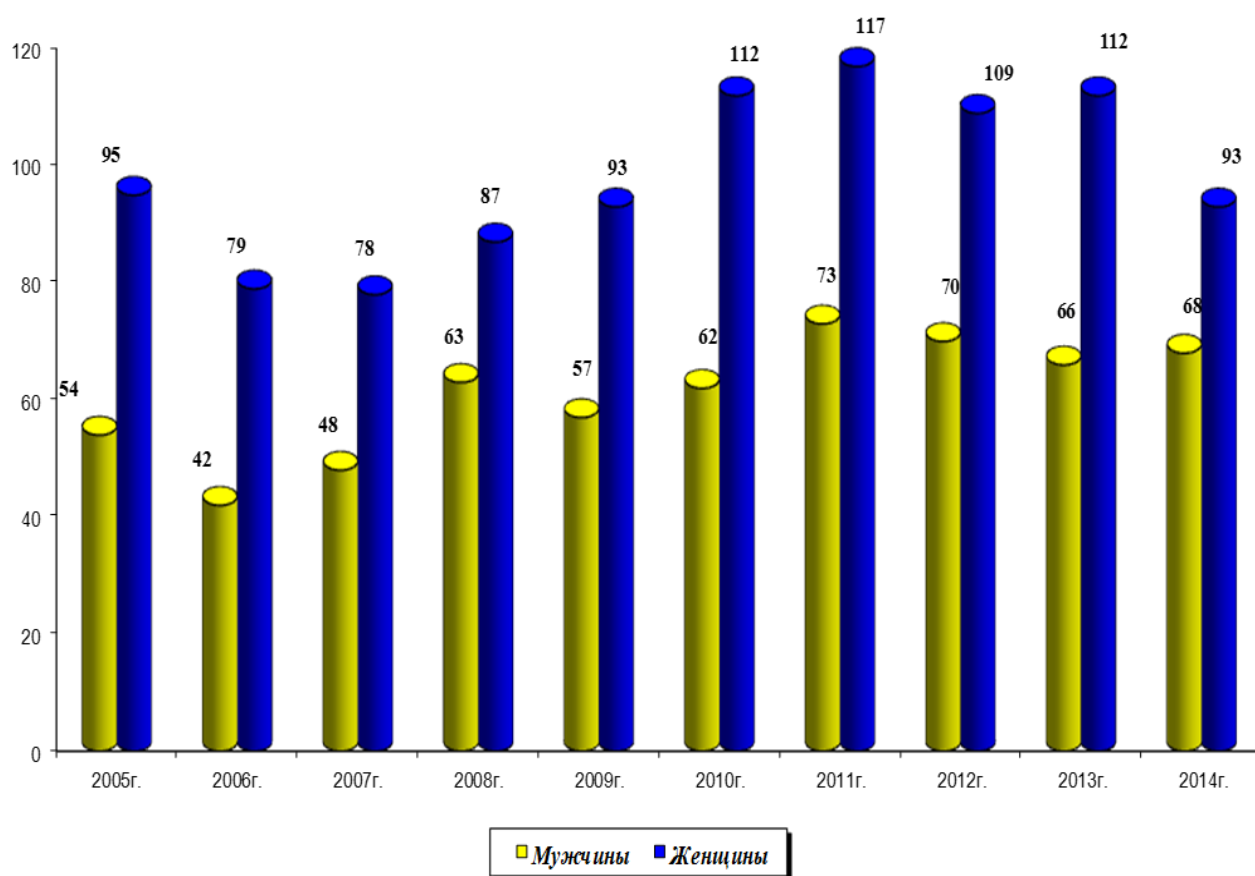
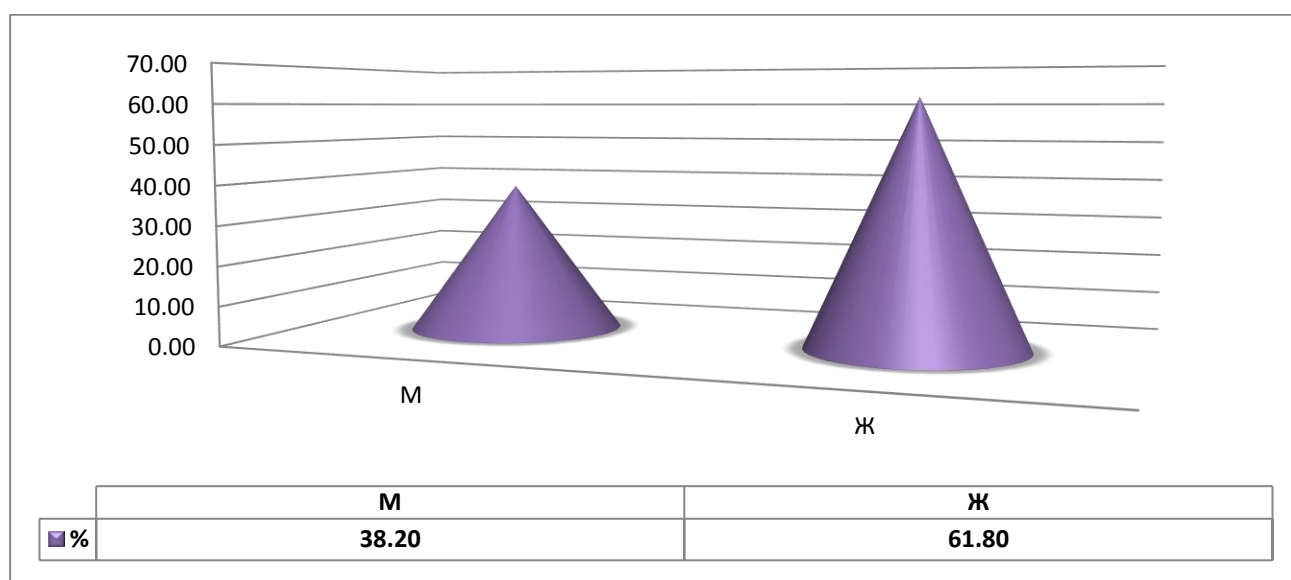


Рисунок 3.6 – Гендерное распределение пациентов с МК.

Таблица 3.2 – Гендерное распределение в (%) пациентов с МК

Годы	Женщины (%)	Мужчины (%)
2005	64,0	36,0
2006	65,3	34,7
2007	62,0	38,0
2008	58,0	42,0
2009	62,0	38,0
2010	64,4	35,6
2011	62,0	38,0
2012	61,0	39,0
2013	63,0	37,0
2014	58,0	42,0

**Рисунок 3.7** – Гендерное распределение – удельный вес в (%) мужчин и женщин, больных МК в РК за 10 лет.

С целью определения современного состояния организации раннего выявления МК в Республике Крым с развитой сетью медицинских учреждений дерматовенерологического, онкологического, косметологического профилей был проведен анализ показателей стадийной структуры впервые выявленных больных и их активного выявления на всех видах профилактических осмотров (данные представлены в таблице 3.3 и рисунке 3.8).

Таблица 3.3 – Анализ выявления пациентов с МК на профилактических осмотрах в РК за 2005-2014 гг.

Годы	Выявлено при профосмотрах	
	число	%
2005	38	27
2006	38	35
2007	28	24
2008	36	27
2009	40	28
2010	58	37
2011	45	26
2012	45	28
2013	58	35
2014	52	35

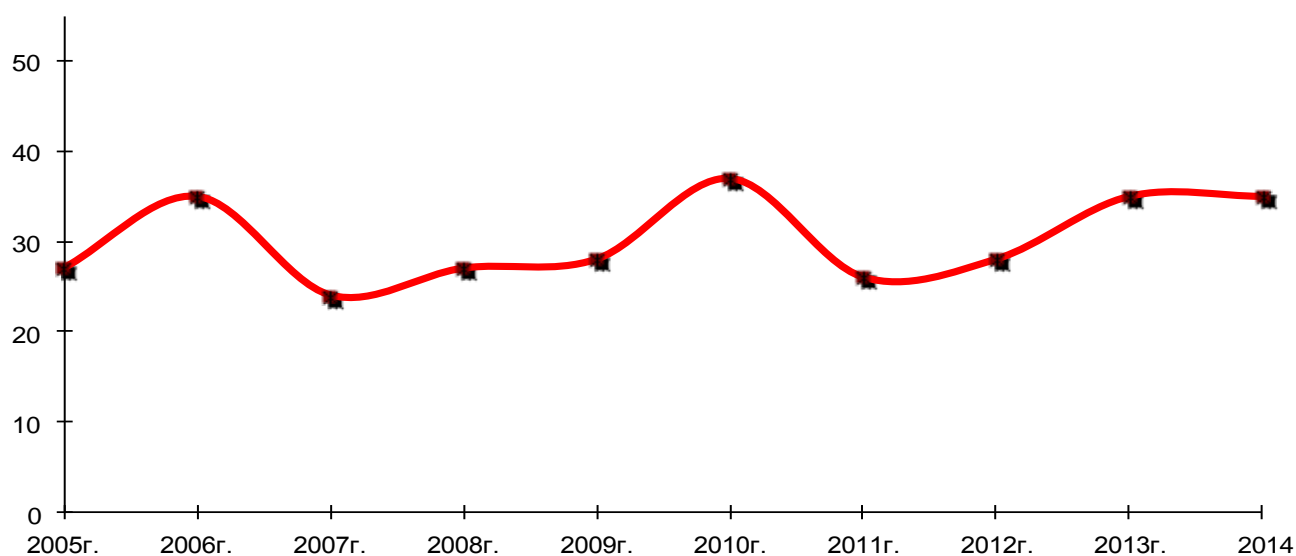


Рисунок 3.8 – Динамика выявления пациентов с МК на профилактических осмотрах в РК за 2005-2014 гг.

Результаты выявляемости на профилактических осмотрах показали наличие, пусть и минимальной, но положительной динамики. Так, если в 2005 г. при профилактических осмотрах было выявлено 27% пациентов, а в 2009 г. – 28% (средний показатель за 2005-2009 гг. 28,2%), то уже в 2010 г. это было 37% и 35% в 2014 г. (средний показатель за 2010- 2014 гг. 32,2%, +4%).

Более существенные, обнадеживающие тенденции установлены в отношении выявляемости по стадиям опухолевого процесса (данные представлены в таблице 3.4). Если в 2005 и 2009 гг. в запущенных стадиях (III-IV) выявляемость составила 32% пациентов и 68% на ранних (I-II) стадиях заболевания, то резко и кардинально ситуация изменилась с 2012 г., когда 95% выявленных пациентов имели (I и II) стадии и лишь только у 5% была (III-IV) стадии, в 2013 г. эта тенденция подтвердилась – соответственно 92% и 8% и закрепились в 2014 г. – 94% выявлено на ранних стадиях и 6% на поздних стадиях.

Таблица 3.4 – Распределение в (%) пациентов с МК в зависимости от стадии заболевания

Годы	Из числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом имели стадию заболевания (согласно TNM)	
	I-II (% из общ. числа)	III-IV (% из общего числа)
2005	68	32
2006	71	29
2007	67	33
2008	68	32
2009	68	32
2010	68	32
2011	55	45
2012	95	5
2013	92	8
2014	94	6

При этом несвоевременная и поздняя диагностика МК в целом за исследуемый десятилетний период привела к росту показателей выявляемости и смертности у значительного контингента больных МК в Республике Крым. Данные ежегодного показателя первогодичной летальности больных меланомой кожи представлены на рисунке 3.9. Уровни этого показателя являются крайне нестабильными, 1,70% в 2006 г. 17,40% в 2008 г., в 2012 г. – 4,60% и 12,80% в 2014 г.

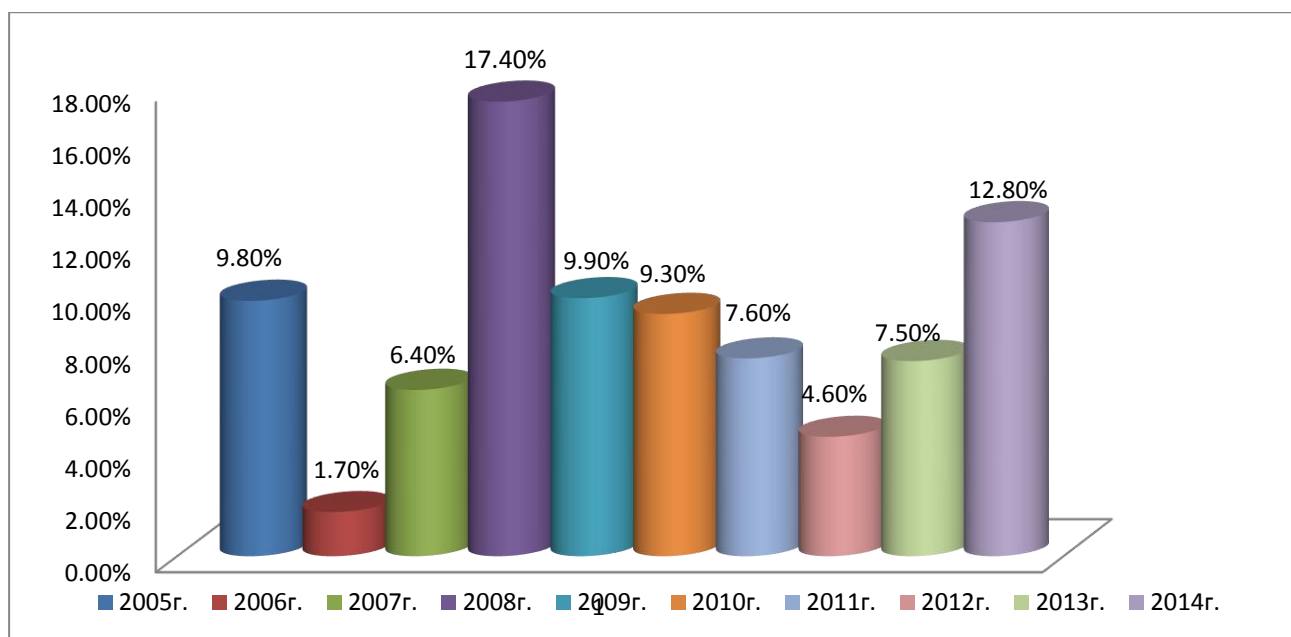


Рисунок 3.9 – Первогодичная летальность пациентов с МК.

На рисунке 3.10 представлены показатели смертности (на 100 тыс. населения) пациентов с МК. В целом динамика у этого показателя отрицательная, в 2005 г. – 2,7; в 2009 г. – 3,1; в 2014 г. – 3,5. За десятилетний период показатель смертности увеличился на 26%.

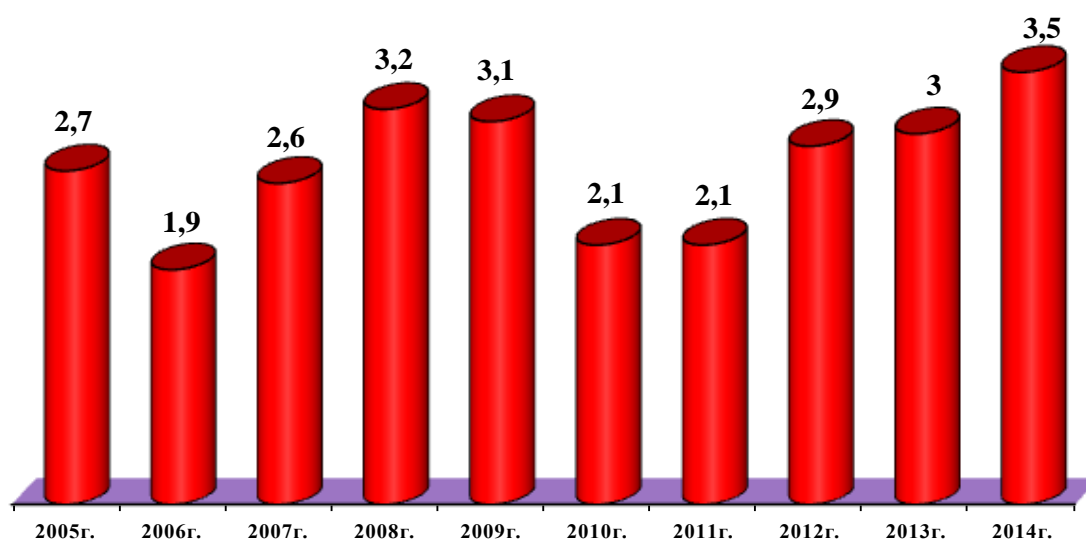


Рисунок 3.10 – Показатели смертности (на 100 тыс. населения) пациентов с МК.

Пока необнадлежающими остаются данные о пятилетней выживаемости больных с МК (рисунок 3.11). В абсолютных цифрах уровень пятилетней выживаемости растет, в 2005 г. – 733 пациента, в 2009 г. – 793, в 2014 г.– 989. А вот в процентном соотношении к общему числу заболевших МК показатель пока неуклонно снижается, в 2005 г. – 64,7%; 2009 г. – 63,5%; 2014 г. – 60,4%.

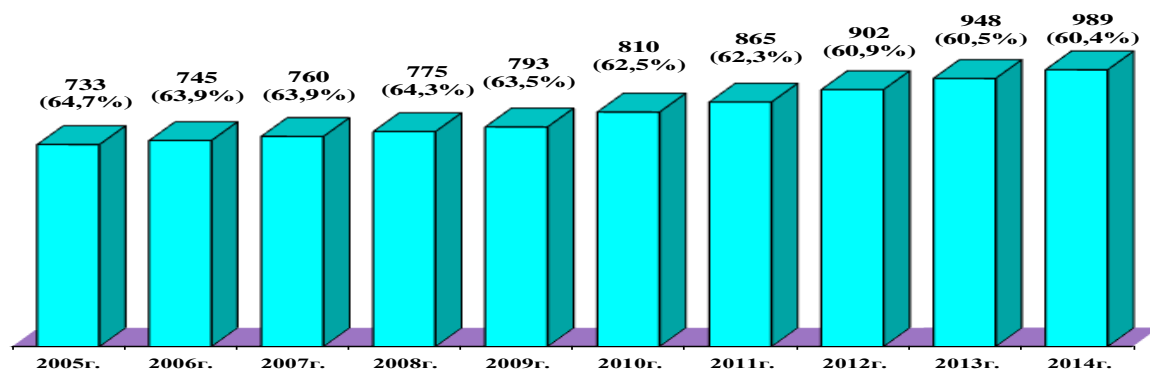


Рисунок 3.11 –Показатели пятилетней выживаемости пациентов с МК.

В целом онкоэпидемиологическая ситуация за период (2005-2014 гг.) в Республике Крым характеризуется ростом общей онкозаболеваемости, в структуре онкопатологии на протяжении десяти лет ведущее место занимают злокачественные новообразования кожи. Анализ эпидемиологических показателей по МК в Республике Крым показал статистический рост заболеваемости, преобладание женщин среди заболевших, появление случаев МК среди детей и подростков, высокий уровень трудоспособного контингента среди заболевших, сохранение негативных тенденций по показателям первогодичной летальности и смертности и пятилетней выживаемости. Состояние ранней диагностики МК в Республике Крым неудовлетворительное, о чем свидетельствует высокий уровень выявления пациентов на поздних (III-IV) стадиях болезни и низкая эффективность результатов профилактических осмотров.

3.2. Характеристика факторов риска при наличии доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи

При наличии длительно существующих доброкачественных пигментных образований на коже риск возникновения меланомы однозначно повышается. Чем больше на коже пигментных невусов, тем выше риск их перерождения в меланому. Меланома развивается как из врожденных, так и из приобретенных невусов. В последние годы особую роль отводят диспластическим невусам.

У больных меланомой, как правило, на коже имеется различное число пигментных невусов, которые совершенно не изменяются и лишь один или, реже, два пигментных невуса служат мишенью для возникновения меланомы. Как показывают и наши клинические наблюдения, не все пигментные невусы служат источниками появления меланом.

Для медицинских работников необходимо конкретизировать параметры, позволяющие своевременно и правильно определить тактику при пигментных образованиях и определить риск перерождения пигментных невусов в меланому при визуальном осмотре.

При проведении профилактических осмотров в течение прошедших 10 лет отмечено увеличение числа людей с пигментными невусами. Можно также констатировать увеличение количества доброкачественных пигментных образований на коже. Отмечается тенденция к увеличению количества пигментных невусов у лиц в возрасте от 20 до 40 лет. Таким образом, в молодом возрасте под воздействием как экзогенных, так и эндогенных факторов значительно возрастает не только число пациентов с пигментными невусами, но и число невусов на коже.

В обследованной группе пациентов (409 человек) установлены следующие факторы риска развития МК:

- наличие МК у родственников – у 37 (9%);
- другое онкологическое заболевание в анамнезе – у 29 (7,1 %);

- солнечные ожоги кожных покровов в анамнезе (3 и более эпизодов в детском возрасте – у 127 (31%);
- беременность при наличии множественных невусов – у 1 женщины (0,2%);
- условия труда, связанные с длительным пребыванием на открытом воздухе в весенне-осенний период – у 74 пациентов (18%);
- регулярное посещение солярия в течение последних 5-10 лет – у 21 (5,1%);
- 2-й и 3-й фототип кожи – у 274 (67%);
- 15 и более невусов (включая множественные диспластические невусы) – у 78 (19%);
- травматизация пигментного новообразования – у 139 пациентов (34%).

Для определения факторов, способствующих активизации, мы изучили анамнез у 147 пациентов с невусами и установили (рисунок 3.12), что наиболее часто упоминаемой причиной является воздействие солнечной инсоляции. У 116 больных (79%) главной причиной предположительно вызвавшей рост невуса, было воздействие солнечной инсоляции. Рост наблюдался как после загара в течение месяца, так и после облучения в течении всего летнего периода. На втором месте после солнечной инсоляции, причиной роста была травма пигментных невусов у 21 пациента (14%). У 61 (65%) женщины был отмечен рост и увеличение количества невусов во время беременности, у 4 подростков (2,7%) – в период полового созревания.

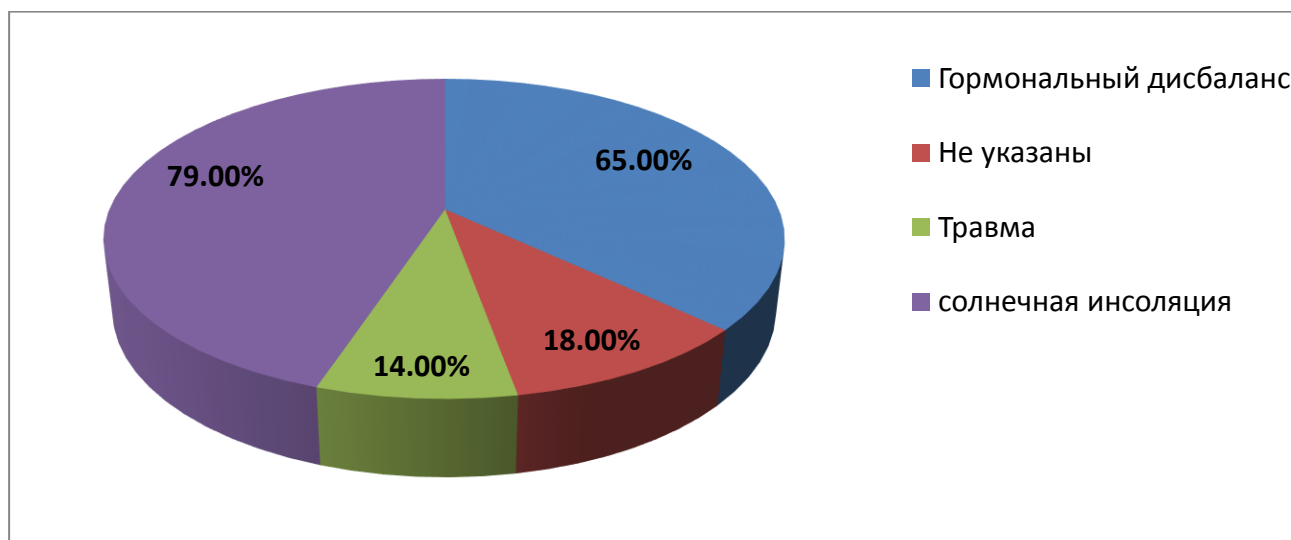


Рисунок 3.12 – Причины, вызвавшие активизацию пигментных невусов.

Естественно, далеко не все невусы служат фоном для развития меланомы. С целью определения факторов, способствующих переходу пигментных невусов в меланому, был ретроспективно проанализирован ряд параметров у 262 больных меланомой кожи. Данные об исходной патологии на коже представлены на рисунке 3.13.

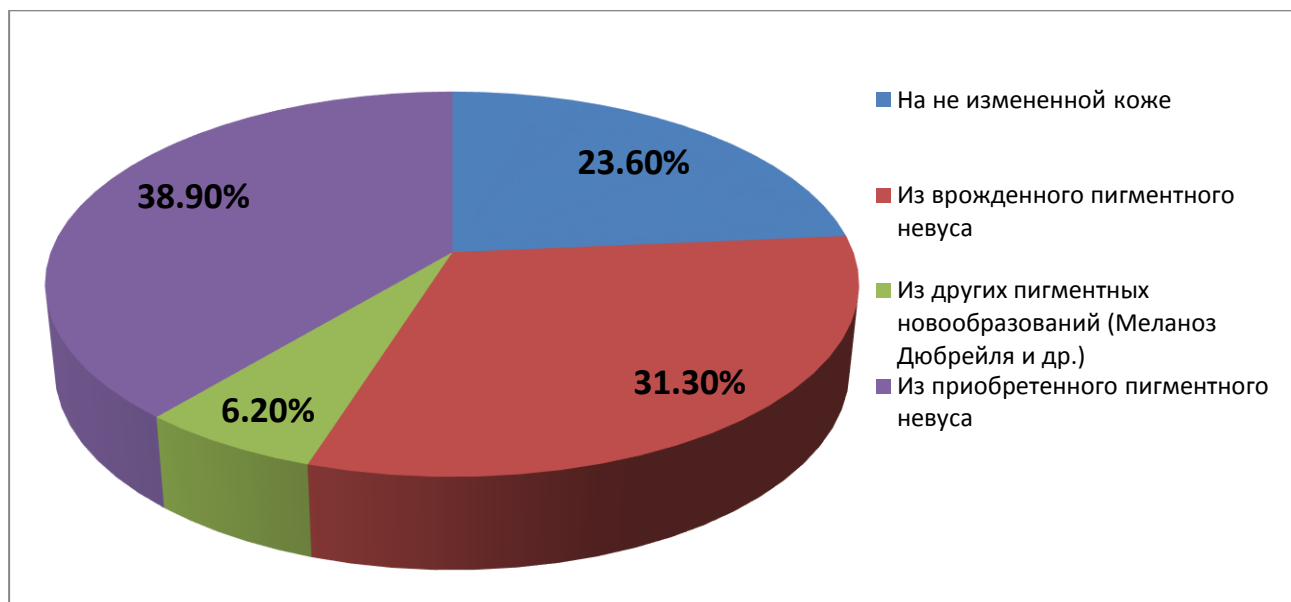


Рисунок 3.13 – Фон, послуживший развитию меланомы.

Как видно из рисунка 3.13, на фоне врожденного пигментного невуса меланома развилась у 82 человек (31,3%), на фоне приобретенного пигментного невуса у 102 (38,9%). У 62 больных (23,7%) она возникла за короткий период на визуально неизменной коже. Другие пигментные новообразования (Меланоз Дюбрейля и др.) послужили фоном для развития меланомы у 16 пациентов (6,1%).

Также мы сравнили размеры пигментных невусов и меланом. Установлено, что и при невусах (68,0%), и при меланомах (56,9%) преобладал размер от 1,1 до 5 см (таблица 3.5).

Таблица 3.5–Размеры меланоцитарных новообразований кожи

Размер	Невусы, n=484		Меланомы, n=262	
	абс.	%	абс.	%
До 1 см	106	21,9	92	35,1
От 1,1 до 5 см	329	68,0	149	56,9
Больше 5 см	49	10,1	21	8,0

Конечно, на представленные в таблице данные нельзя опираться при клиническом установлении диагноза. Однако врачам амбулаторно-поликлинического звена необходимо помнить, что размер имеющегося пигментного образования на коже не может служить дифференциально-диагностическим признаком.

Наиболее часто меланома локализовалась на туловище у мужчин и нижних конечностях у женщин (рисунок 3.14).

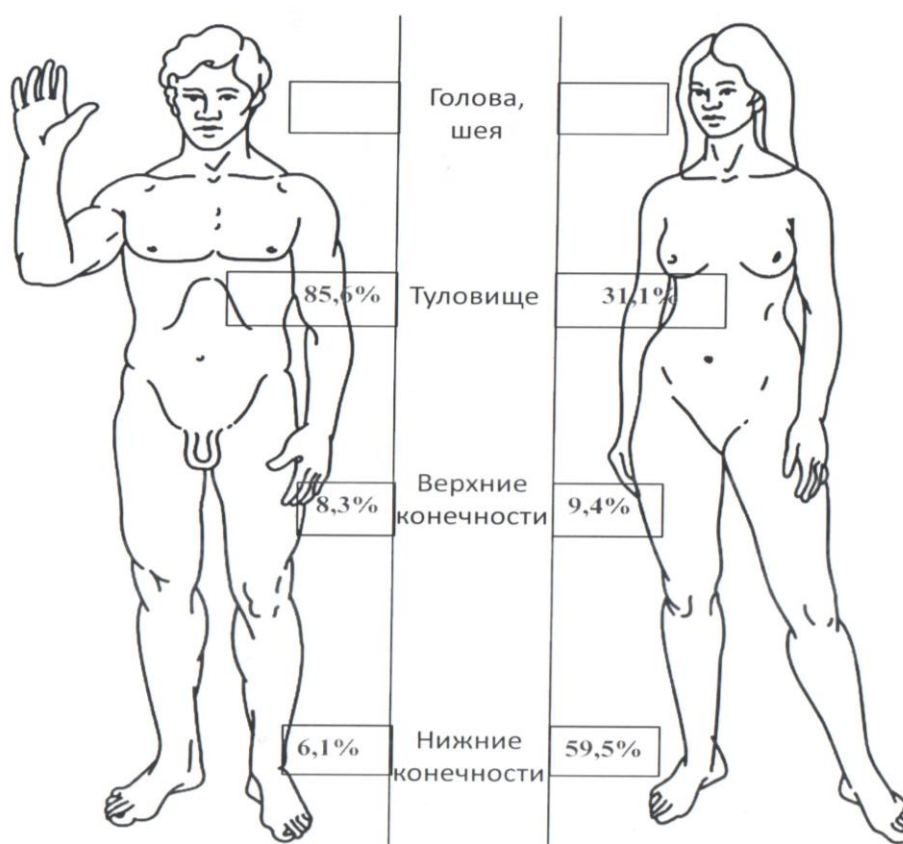


Рисунок 3.14 – Распределение больных по полу и локализации очага.

Установлено, что у мужчин, локализуясь на туловище, меланома чаще поражала кожу спины (44 человека – 45,8%). У женщин, при расположении на нижних конечностях преобладало поражение голени (55 пациенток – 33,1%).

При визуальной оценке обращали внимание на цвет, контуры опухоли, состояние ее поверхности, наличие сателлитов на коже. Затем пальпаторно определяли подвижность и опухолевую инфильтрацию в окружающих тканях.

Какие же факторы, по мнению больных, являлись «пусковыми» для начала изменений. Основным было воздействие солнечных лучей. На это указали 107 человек (40,7%). Причины показаны на рисунке 3.15.

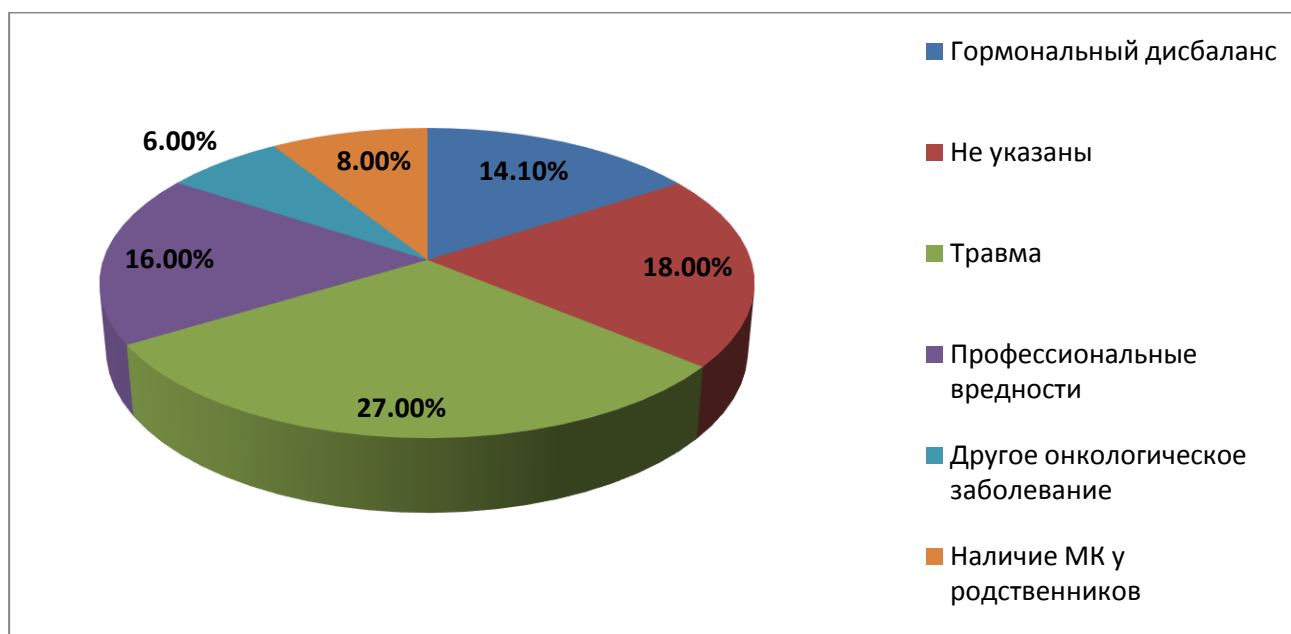


Рисунок 3.15 – Факторы, способствующие трансформации невуса в меланому.

Роль травмы в развитии меланомы отметили 71 человек (27%). Травматизация доброкачественных пигментных образований была как однократная, так и многократная. Гормональный дисбаланс в организме вызвал изменения у 37 пациентов (14,1%). При этом климакс способствовал развитию меланомы у 18 женщин (6,9%). Беременность – у 17 женщин (6,5%). В период полового созревания рост невуса начался у одного человека (0,4%). Не смогли указать причин 47 человека (18%).

Профессиональные вредности (контакт с химическими веществами, токами различных частот и другие) были у 42 больных (16%). У всех пациентов длительность работы во вредных условиях составляла три года и более.

Другое онкологическое заболевание установлено в анамнезе у 16 больных (6%). Наличие МК у родственников было у 21 пациента (8%).

На основании изучения анамнеза, мы считаем, что в нашем регионе главной причиной, вызывающей развитие МК, является воздействие солнечных лучей.

Основными факторами, способствующими активизации доброкачественных пигментных образований, являются: солнечная инсоляция; травматизация; гормональное влияние (половое созревание, беременность, климакс).

Поскольку у большинства больных меланоме предшествовали доброкачественные пигментные образования, то проанализированы так называемые симптомы активизации. Самым частым признаком был рост пигментной опухоли. На него указали 257 человек (98%). Очаг увеличивался в размере в срок от 2 до 12 месяцев. Почти у всех больных это был горизонтальный рост (рисунок 3.16). Из этой группы, 108 пациентов (41,2%) отметили одновременно с ростом изменение контуров очага, появление фестончатых краев. Далее, с большим отрывом, следуют такие признаки, как изменение поверхности (34 человека – 13%), изменение пигментации (36 больных–13,7%).

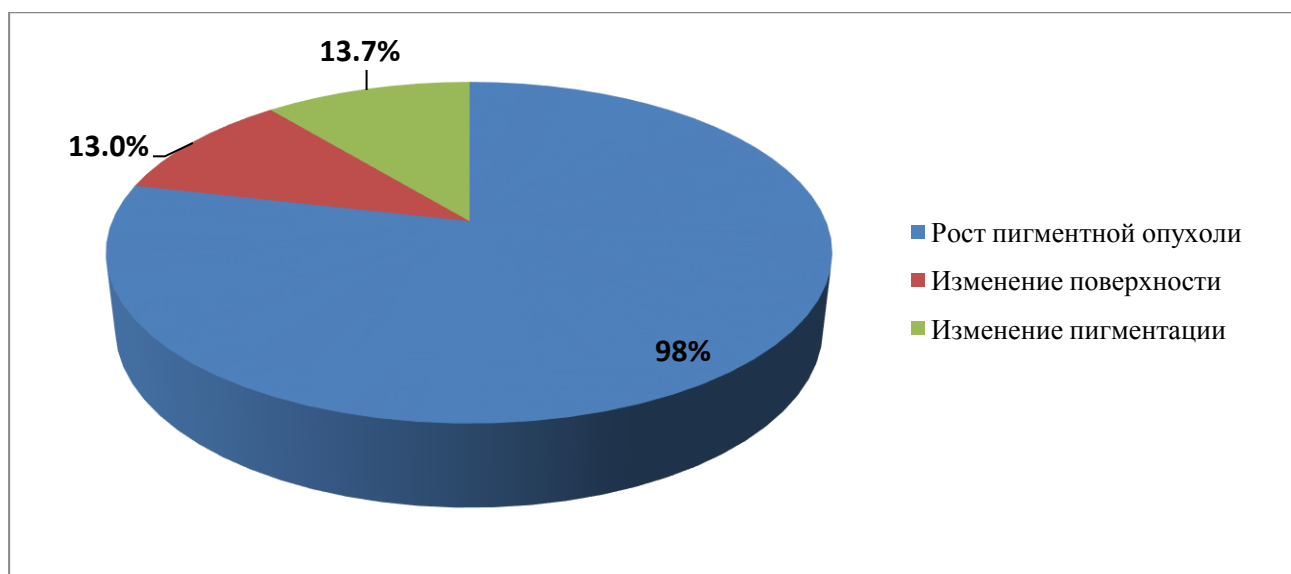


Рисунок 3.16 – Симптомы активизации пигментных образований на коже.

Таким образом, самым первым, по мнению больных, признаком, заставившим их обратить внимание на изменения на коже, был рост пигментной опухоли.

В целом, к симптомам активизации пигментных невусов можно отнести:

- быстрое увеличение очага в горизонтальном направлении;
- изменение пигментации;
- изменение поверхности и контуров очага.

Другие признаки (изъязвление поверхности, зуд, жжение, образование сателлитов), по нашим данным либо вообще не наблюдаются, либо уже не являются маркерами ранней стадии меланомы. На основании изучения клинического материала в качестве признаков активизации мы не можем указывать на кровоточивость поверхности, поскольку этот фактор установлен только у 3 пациентов (1,1%).

Из вышесказанного можно сделать вывод, что наиболее опасными в плане малигнизации являются приобретенные пигментные невусы, локализующиеся на туловище и нижних конечностях, подвергающиеся солнечному облучению и травме, обладающие симптомом роста с изменениями поверхности и пигментации новообразования.

Отмеченные признаки необходимо знать врачам поликлинического звена, проводящим онкоосмотры. Несмотря на сложность хирургического удаления пигментных невусов, операцию нужно выполнять только в онкологическом учреждении, где есть возможность проведения морфологического исследования (цитологического и гистологического).

3.3. Анализ ошибок доклинической диагностики меланомы кожи

Рассмотрение возможностей повышения эффективности способов раннего выявления меланомы следует начинать с анализа амбулаторных этапов диагностики и лечения. Естественно, что любая нозологическая форма злокачественных новообразований кожи имеет свои особенности. К сожалению, дерматологи и онкологи не отмечают динамики улучшения активного выявления заболевания.

Поскольку меланома, как правило, развивается из длительно существующих на коже пигментных образований, а их достаточно просто обнаружить при визуальном осмотре, то обязанностью врача любой специальности должно быть непременно обследование кожи у всех пациентов. Выявлять меланому должны, в

первую очередь, врачи первого контакта. Непроведение профилактических осмотров является организационной врачебной ошибкой.

Однако далеко не всегда больные обращались к врачу сразу после обнаружения активизации пигментных образований. Это сделали лишь 72 человека (27,5%). Остальные пациенты — 190 человек (72,5%) в течение длительного времени врача не посещали, из них самолечением занимались 13 человек (5%). Поздние сроки обращения за консультацией показывают, что население не обладает достаточной информацией о необходимости обследования у врачей.

Первым пунктом обращения к врачу у всех больных была городская или районная поликлиника. Основное число пациентов – 179 (68,3%) посетили терапевта, дерматолога или хирурга.

Врач первого контакта направил к онкологу 112 человек (42,7%). У остальных пациентов (150 человек – 57,3%) действия врачей первого контакта не были направлены на уточнение диагноза.

Конечно, во всех случаях несвоевременного обращения больных нельзя считать основными виновниками запущенности. Хотя приведенные выше факты показывают низкий уровень осведомленности населения об онкологической патологии, а также низкую культуру больных.

Естественно, что при меланоме не бывает «латентного» течения заболевания, так как у всех пациентов на коже имеются множественные пигментные образования, одно из которых активизируется.

Как нами установлено, по поводу различной сопутствующей патологии в поле зрения врачей различных специальностей находились 172 человека (65,6%) (рисунок 3.17).

Все больные, имеющие сопутствующие заболевания, посещали поликлинику для диспансерного наблюдения не менее одного-двух раз в год, однако наружный онкоосмотр у них либо не проводился, либо был проведен формально – на существующие изменения на коже врачи внимания не фиксировали.

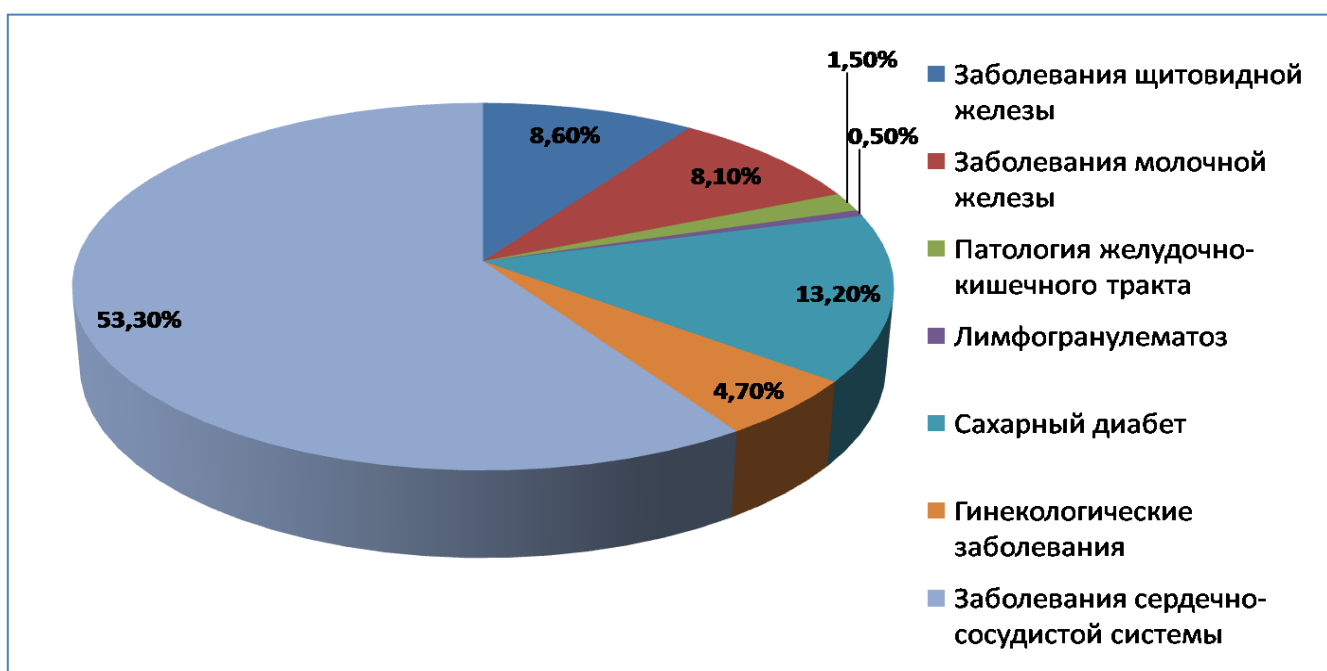


Рисунок 3.17 – Сопутствующая патология у больных меланомой.

Ни один из этих больных по поводу изменений пигментного образования на коже не был направлен на консультацию к онкологу.

При нашем расспросе больные рассказывали, что врачи, проводящие диспансеризацию, вообще не обращали внимания на пигментное образование на коже. При этом у 220 (84%) пациентов на момент поступления опухоль была размером более 1 см.

Наш анализ показал, что одной из причин запущенности является недостаточная осведомленность врачей о клинических признаках меланомы и симптомах активизации доброкачественных пигментных образований. Следствием этого и является некачественная врачебная тактика при первичном обследовании.

Часто врач, к которому обращался больной с жалобами на какие-либо изменения пигментного образования на коже, самостоятельно давал рекомендации и назначал лечение без консультации с онкологом и верификации – у 27 пациентов (10,3%) была применена подобная тактика. Дерматоскопия как этапный метод неинвазивной дифференциальной диагностики меланоцитарных

новообразований кожи был применен лишь у 32 пациентов (12,2%). Вероятно, это обусловлено двумя причинами, с одной стороны, незнанием врачей поликлинического звена о существовании и возможностях этого метода диагностики, а с другой стороны, его крайней ограниченностью в Республике Крым. Так, в государственных медицинских учреждениях официально используется лишь два дерматоскопа (в городах Симферополь и Севастополь), остальные используются в коммерческих медицинских центрах и их количество составляет не более 5-6 на весь регион.

Наблюдение в условиях поликлиники было рекомендовано 85 пациентам (32,4%). К сожалению, дерматоскопическое исследование и консультация онколога также не были использованы.

Не проявилась онкологическая настороженность врача еще у 40 человек (15,3%), пациенты были отпущены домой без дальнейших рекомендаций.

На рисунке 3.18 представлена тактика врачей при первом обращении пациентов за консультацией, из которого следует, что 152 человека (58%) не получили первичную квалифицированную консультацию. Таким образом, больше чем у 50% пациентов была допущена неверная диагностическая и лечебная тактика, что, естественно, сказалось на дальнейшем течении и прогнозе заболевания. Печальным обстоятельством явился и тот факт, что среди этих 152 больных 12 человек (8%) сами были медицинскими работниками. Причину позднего обращения они объясняли тем, что наблюдали за пигментным образованием сами или проводили местное лечение.

Еще одним фактом, показывающим низкий уровень качества проводимых диспансерных и профилактических осмотров, является то, что 37 пациентов (14,1%) были связаны по работе с профессиональными вредностями. Однако врачи, проводящие диспансеризацию, не обращали на это должного внимания, а имеющиеся изменения на коже или наличие опухоли больших размеров советовали «не трогать» считая, что удаление может привести к «развитию злокачественного процесса на коже».

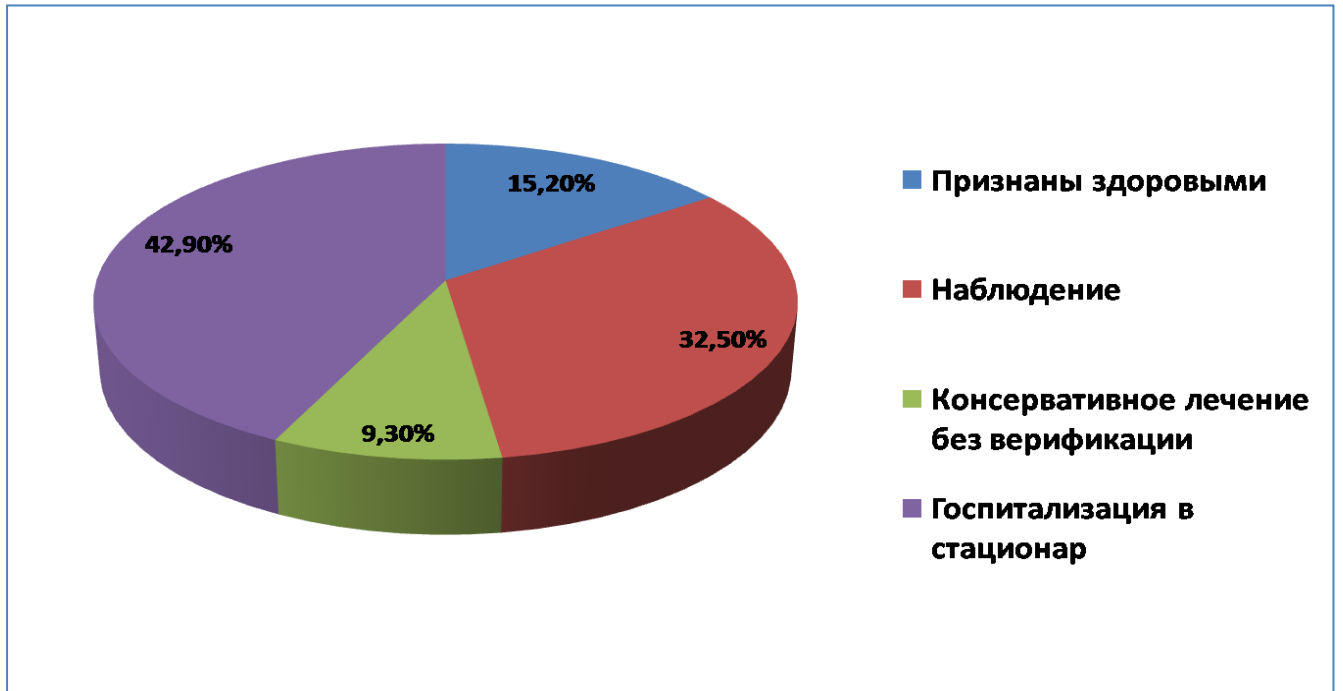


Рисунок 3.18 –Тактика врача первого контакта.

Из вышеизложенного следует, что своевременность диагностики, в первую очередь, зависит от врачей поликлиник. Основной причиной, приведшей к запущенности меланом кожи, явилась онкологическая неграмотность врачей, проявившаяся в незнании клинической картины, как доброкачественных пигментных образований, так и меланомы, а также факторов риска. В большинстве наблюдений врачи не прибегают к консультации онколога в непонятных случаях, не рекомендуют диспансерное наблюдение и диагностическое обследование с помощью метода дерматоскопии.

К сожалению, многие из врачей различных специальностей считают возможным самостоятельно решать тактические вопросы, практически не зная онкологической патологии и не прибегая к консультации онколога. Естественно, что все это отрицательно сказывается на эффективности проводимого впоследствии лечения и, в конечном итоге, на прогнозе.

Следовательно, тактические и диагностические ошибки, зависящие, в первую очередь, от врачей первого контакта, можно расценить как некомпетентность последних.

При анализе причин ошибок, допущенных врачами при осмотрах и консультациях, мы обратили внимание на то, что они мало информированы относительно факторов риска развития меланомы.

В качестве ведущих ошибок можно отметить: невнимательное отношение к больному, неполное обследование и поверхностный сбор анамнеза, отсутствие использования метода дерматоскопии. Причинами этого являются низкая квалификация врача и его онкологическая неграмотность.

Проведенное изучение поликлинического этапа диагностики и лечения у больных меланомой кожи с убедительностью свидетельствует о недостаточной онкологической настороженности врачей общей лечебной сети Республики Крым.

Почти у всех людей, обратившихся в поликлинику по поводу любого заболевания, а также при проведении профилактических осмотров в случае обнаружения пигментных образований пациентам не только не проводили морфологическую верификацию, но и не ставили на диспансерный учет. То есть, имела место недооценка клинических проявлений.

Таким образом, своевременный диагноз у больных меланомой зависит от знаний врача не только о клинических проявлениях, но и о необходимости обязательного направления больных к онкологу, проведения дерматоскопии и морфологической верификации новообразований.

Наш анализ показал, что можно выделить следующие причины запущенности заболевания у больных меланомой кожи,

- формальное проведение массовых профилактических осмотров населения, направленных на раннее выявление меланомы и предмеланомных состояний;

- некачественная диспансеризация лиц с фоновой патологией, а также недооценка клинических данных;

- отсутствие должной преемственности в работе лечебно-профилактических и онкологических учреждений;

- недостаточное и нерациональное использование эффективных диагностических методов.

По нашему мнению, самой главной причиной запущенности заболевания у больных меланомой является низкая онкологическая грамотность врачей различных специальностей.

Известно, что в понятие «онкологическая грамотность» входит не только знание предраковых заболеваний и их лечение, но и знание принципов организации онкологической помощи, а также умение обследовать больного для исключения онкологической патологии.

Нельзя не учитывать еще и такой фактор, как слабая санитарно-просветительная работа среди населения.

Основным компонентом профилактических осмотров должно быть углубленное обследование на выявление злокачественных новообразований или предопухолевых заболеваний кожи. Ведущая роль должна принадлежать амбулаторно-поликлиническому звену по месту первичного обращения больного за медицинской помощью.

Таким образом, главным в улучшении диагностики меланомы является повышение качества профилактических осмотров и онкологической грамотности врачей всех специальностей.

3.4. Характеристика данных цифровой поверхностной эпилюминисцентной микроскопии (дерматоскопии)

После сбора жалоб, анамнеза и клинического обследования проводилась цифровая поверхностная эпилюминисцентная микроскопия (дерматоскопия). Задачей дерматоскопического исследования было проведение дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований (МК и различных невусов) и других пигментированных немеланоцитарных опухолей кожи (себорейный кератоз, гемангиома, дерматофиброма и других), которые имеют свои характерные дерматоскопические признаки.

Дерматоскопическое исследование было проведено для диагностики 1254 различных новообразований кожи у 409 больных. При сопоставлении данных

комплексной дерматоскопии и морфологического исследования были выявлены диагностические критерии, которые могут быть использованы для проведения дифференциальной диагностики на этапе обследования пациентов с подозрением на меланому кожи.

В представленной группе пациентов дерматоскопическое исследование являлось основным этапом диагностики. Нами были использованы 2 известных дифференциально-диагностических алгоритма:

- 1) Pattern analysis (Pehamberger H et al., 1987) [320].
- 2) дермоскопическое правило ABCD (Stolz W et al., 1994) [345].

Первый дифференциально-диагностический алгоритм (Pattern analysis), основанный на изучении дермоскопических признаков доброкачественных и злокачественных пигментных опухолей кожи, был представлен в 1987 г. группой ученых во главе с Н. Pehamberger (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Дерматоскопический алгоритм Pattern analysis по Pehamberger H. et al., 1987

Дерматоскопические признаки	Простое лентиго	Пограничный невус	Смешанный невус	Внутридермальный невус	Голубой невус	Рид/Спиц невус	Диспласти ческий невус	Меланома	Гемангиома	Себорейный кератоз	базально-клеточный рак
Основной признак	Ретикулярная сеть	Ретикулярная сеть	Ретикулярная сеть/глобулы	Гомогенная структура	Гомогенная структура	Звездная вспышка	Ретикулярная сеть/глобулы	Мультикомпонентный характер/неспецифические признаки	Глобулы/гомогенная структура	Мультикомпонентный характер/гомогенная структура	Мультикомпонентный характер
Пигментированная сеть	Типичная (регулярная)	Типичная	Типичная			Регулярная	Типичная или атипичная	Атипичная			
Точки/глобулы		Регулярные	Регулярные	Регулярные («Бульж-ная мостовая»)		Регулярные	Регулярные или нерегулярные	Нерегулярные			
Радиальные линии	-	-	-	-	-	Регулярные	Регулярные	Нерегулярные	-	-	-
Белоголубая вуаль	-	-	-	-	-	-	-	Присутствует	-	-	-
Регрессия							Может присутствовать	Присутствует		Возможна	
Гинопигментация	-	Обычно отсутствует	Регулярная	Возможна	-	-	Диффузная	Присутствует нере-	-	Обычно отсутст-	Присутст-

								гулярная		вует	вует не-регулярная
Бесструктурные участки						Регулярные в центре	Регулярные	Нерегулярные			Нерегулярные
Сосуды	-	-	-	В форме «запятой»	-	-	-	В форме точки/линии	-	«Шпилько-видные»	«Древо-видные»
Другие признаки				Псевдопигментированная сеть	Гомогенная синяя пигментация				Красные, синие или черные лакуны; красные, синие или черные гомогенные участки	Молочно-подобные кисты; комето-подобные отверстия; возвышения/углубления; четкие края	«листо-видные» структуры; серо-голубые глобулы и шаро-видные структуры; изъязвление

В 1994 г. W. Stolz с соавторами модифицировали клиническое правило ABCD. Критерий D в настоящем правиле соответствует определенным структурам пигментного новообразования, которые выявляются при проведении стандартной дерматоскопии. Каждый признак (ассиметрия, границы новообразования, цвет, дерматоскопические структуры) имеет определенное количество баллов, которое умножается на соответствующий весовой коэффициент (таблица 3.7). При применении дерматоскопического правила ABCD рассчитывается ОДИ (общий диагностический индекс), величина которого менее 4,75 балла соответствует доброкачественному образованию, от 4,75 до 5,45 – потенциально злокачественному образованию, более 5,45 – злокачественному образованию.

Таблица 3.7 –Дерматоскопическое правило ABCD (W.Stolz, 1994)

Дерматоскопические признаки	Количество баллов	Весовой коэффициент
Ассиметрия Цвета и структуры по 0-2 осям	0-2	x 1,3
Край Резкий обрыв пигментации по 0-8 сегментам	0-8	x 0,1
Цвет Количество цветов (белый, красный, светло-коричневый, темно-коричневый, серо-голубой, черный)	1-6	x 0,5
Дерматоскопические структуры (пигментированная сеть, бесструктурные участки, точки, глобулы и радиальные линии)	1-5	x 0,5
Общий дерматоскопический индекс		1,0-8,9

Основные дерматоскопические признаки наиболее часто встречающихся пограничных, смешанных и внутридермальных невусов представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 –Основные дерматоскопические признаки пигментированных меланоцитарных новообразований кожи в зависимости от вида опухоли

Вид опухоли	Дерматоскопические признаки
Папилломатозный внутридермальный невус	<ul style="list-style-type: none"> - папилломатозные структуры («булыжная мостовая») - шаровидные коричневые структуры («глобулы») - единичные или множественные крипты («комедо-подобные» отверстия) - сосуды в виде «запятой»
Пограничный невус и смешанный невус	<ul style="list-style-type: none"> - пигментированная ретикулярная сеть - шаровидные коричневые структуры («глобулы») - пигментированная ретикулярная сеть
Голубой невус	<ul style="list-style-type: none"> - гомогенная серо-голубая пигментация по всему новообразованию

При анализе дерматоскопической картины всех доброкачественных меланоцитарных невусов (исключая невусы с признаками меланоцитарной дисплазии) было отмечено, что во всех случаях определялся 1 или 2 цвета, симметричная структура новообразования, состоящая из одного или двух вышеперечисленных структурных элементов.

В связи с отсутствием четких клинических дифференциально-диагностических критериев отличия ДН от ранних форм МК в настоящее время в дерматоонкологии широко используется метод дерматоскопии. В нашем исследовании для этих целей были использованы возможности цифровой дерматоскопии. Данные, полученные при дерматоскопии, были сопоставлены с результатами морфологического исследования операционных препаратов.

У 107 пациентов было подтверждено наличие 128 меланоцитарных новообразований с признаками дисплазии I-III степени. На основании заархивированных данных цифровой дерматоскопии и гистологического

исследования операционных препаратов, при анализе 128 случаев ДН были определены характерные признаки.

- асимметрия пигментации (2-3 цвета) (100%);
- асимметрия структуры (100%);
- нерегулярный край без резкого обрыва границ (100%);
- атипичная пигментированная сеть (97%);
- наличие черных точек и глобул с равномерным и неравномерным распределением (63%);
- наличие полос и клякс (54%);
- центральная и эксцентричная гиперпигментация (39%);
- центральная и эксцентричная гипопигментация (25%);

Таки образом, при проведении сопоставления дерматоскопических признаков с морфологической картиной диспластических невусов нами были установлены характерные признаки ДН (таблица 3.9), которые позволяют определить наличие ДН. Однако только морфологическое исследование позволяет установить степень дисплазии ДН.

Таблица 3.9– Дерматоскопические признаки диспластических невусов

Дерматоскопические признаки	Диспластический невус с признаками меланоцитарной дисплазии
Цвет	полихромность (2-3 цвета)
Структура	симметрия или ассиметрия, многокомпонентность структуры
Границы	отсутствие резкого обрыва границы
Пигментированная сеть	расширенная пигментированная сеть или атипичная (неравномерно) расширенная пигментированная сеть
Бесструктурные участки	центральная и/или эксцентричная гиперпигментация/гипопигментация
Включения	равномерные и неравномерные черные точки и глобулы (не более 10% площади невуса)

Для сравнительной оценки эффективности клинической и дерматоскопической диагностики МК было обследовано 262 больных первичной МК, подтвержденной при гистологическом исследовании операционного материала. Приоритетной задачей нашего исследования было определение дерматоскопических признаков при ранних формах МК, что и было проанализировано путем сопоставления заархивированных данных цифровой дерматоскопии, подтвержденных морфологическим исследованием.

При дерматоскопии 118 случаев ранних форм МК (меланомы *in situ* и тонкая инвазивная меланома толщиной до 1,0 мм по Бреслоу) так же были определены следующие характерные признаки:

- полихромность (3-4 цвета) (98%);
- асимметрия пигментации (98%);
- атипичная сеть (85%);
- асимметричные пигментные глобулы и точки (61%);
- резкий обрыв границы (36%);
- эксцентричная гомогенная гиперпигментация (26%);
- эксцентричная гомогенная гипопигментация (22%);
- бело-голубая вуаль (7%);
- структуры регресса (5%);

На основании собственных данных исследования дерматоскопической картины 118 ранних форм меланом были определены 8 основных признаков меланомы, которые представлены в таблице 3.10 в зависимости от их значимости.

При проведении дерматоскопии у остальных 144 пациентов с МК, имеющей другие морфологические характеристики, нами были выявлены следующие дерматоскопические признаки:

- | | |
|--|--------|
| - полихромность новообразования (от 3 до 6 цветов) | - 97%; |
| - асимметрия структуры (наличие 3 и более элементов) | - 97%; |
| - «бело-голубая вуаль» | - 92%; |
| - атипичная пигментированная сеть | - 85%; |
| - неравномерное расположение точек и глобул | - 57%; |

- бесструктурные зоны гиперпигментации - 50%;
- атипичные сосуды - 33%;
- зоны регрессии - 10%;

Таблица 3.10 –Дерматоскопические признаки ранних форм МК

Дерматоскопические признаки	Меланома
Цвет	3-6 цветов
Структура	Асимметрия структуры
Пигментированная сеть	Атипичная пигментированная сеть
Включения	Неравномерные точки и глобулы по периферии и в центре (более 10% площади новообразования)
Бесструктурные участки	Участки гипер- и гипопигментации в центре или по периферии новообразования
Бело-голубой цвет	Бело-голубая "вуаль"
Границы	Резкий обрыв границы с наличием неравномерных радиальных линий или "псевдопальчиков"

Каждый из вышеперечисленных дерматоскопических признаков соответствует определенной морфологической структуре опухоли, установленной при гистологическом исследовании операционного препарата.

Таким образом, метод дерматоскопии показал свою диагностическую ценность в этапной диагностике МНК. Выявленные дерматоскопические признаки могут быть использованы для достоверной диагностики доброкачественных МНК, диспластических невусов и ранней диагностики МК. Также дерматоскопия является эффективным способом мониторинга состояния и динамического наблюдения за новообразованиями, относящимися к группе риска развития МК. Использование и архивирование макрофотографий новообразования и дерматоскопических фотографий позволяет проводить динамическое наблюдение за биологическим развитием потенциально опасных новообразований. Данные дерматоскопического анализа во многом определяют

лечебную тактику и позволяют прогнозировать течение и исход разнообразных вариантов МНК.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНК

4.1. Морфологические особенности диспластических невусов с различной степенью выраженности дисплазии

Анализ гистологических микропрепаратов в случаях, где макроскопически диагностировали диспластические невусы, показал наличие признаков атипической меланоцитарной гиперплазии различной степени выраженности (от лентигиозной меланоцитарной дисплазии легкой I-II степени, до тяжелой III степени). Во всех наблюдениях, не зависимо от степени выраженности дисплазии, атипический невус был представлен скоплением меланоцитов, локализующихся в пласте многослойного плоского эпителия. При этом многослойный плоский эпителий характеризовался базальноклеточной гиперплазией различной степени выраженности, которая представляла собой ветвящиеся акантотические тяжи с межэпителиальными мостиками. Типичные меланоциты представляли собой неправильной формы светлые клетки с гиперхромными ядрами и вакуолизированной цитоплазмой содержащей большое количество пигмента в виде гранул. Однако в этих же случаях нами были выявлены единичные, либо очаговые скопления атипичных меланоцитов. Атипичные меланоциты, как правило, представляли собой более крупные, полиморфные клетки со светлыми крупными округлыми ядрами и светлой цитоплазмой. В ядрах атипических меланоцитов на фоне светлой мелкозернистой кариоплазмы обнаруживались 2-3 ядрышка. Кроме того, в этих клетках четко визуализировалось большое количество темно-коричневого пигмента – меланина. Однако, в некоторых наблюдениях пигмент отсутствовал. Субэпителиально, в очагах формирования диспластического невуса обнаруживался слабовыраженный фиброз и очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. В наших наблюдениях прослеживалась обратная взаимосвязь между степенью тяжести дисплазии и объемом воспалительной инфильтрации.

В 31 случае отмечалась слабовыраженная дисплазия (ДН I степени дисплазии), проявляющаяся пролиферацией меланоцитов, которые располагались в виде «гнезд» в базальном слое эпидермиса, в акантотических тяжах и в наружных слоях эпидермиса. Атипичные меланоциты были увеличены в размерах с крупными и светлыми ядрами содержащими несколько ядрышек. Перинуклеарно в меланоцитах обнаруживалось просветление цитоплазмы в виде кольца. Во всех случаях «гнезда» меланоцитов и основания эпидермальных гребней были окружены прослойками коллагена и пигмента меланина. По краю пораженного участка определялась умеренная лимфоцитарная инфильтрация (рисунок 4.1).

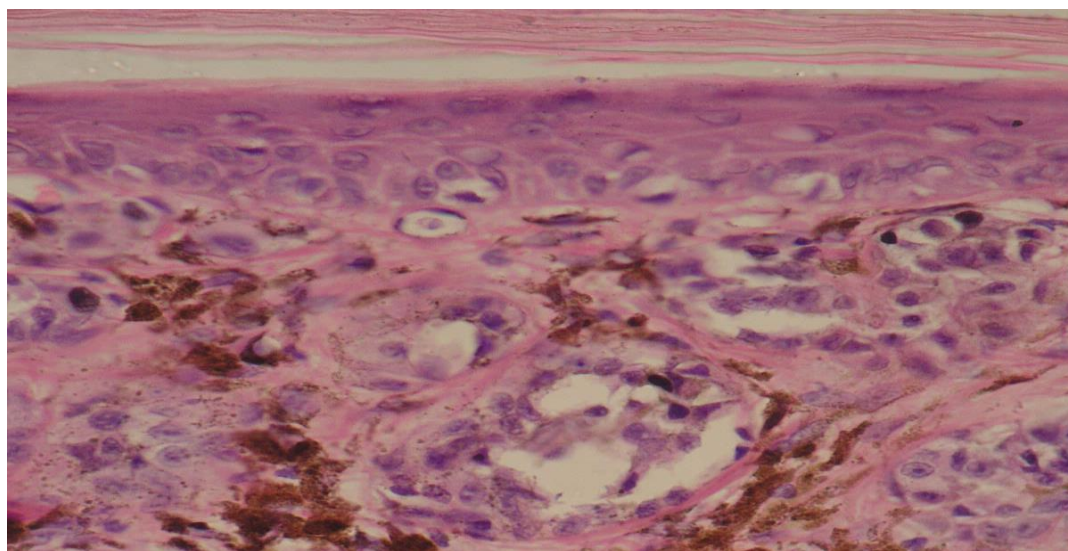


Рисунок 4.1– Диспластический невус с дисплазией I степени. Гнезда меланоцитов в зоне эпидермо-дермального соединения. Окраска гематоксилин и эозин. 400.

При второй степени дисплазии (n=18) отмечались более выраженная атипия и пролиферация меланоцитов, образующих неравномерные гнезда на верхушке удлиненных акантотических тяжей и верхних волосяных фолликулов (рисунок 4.2).

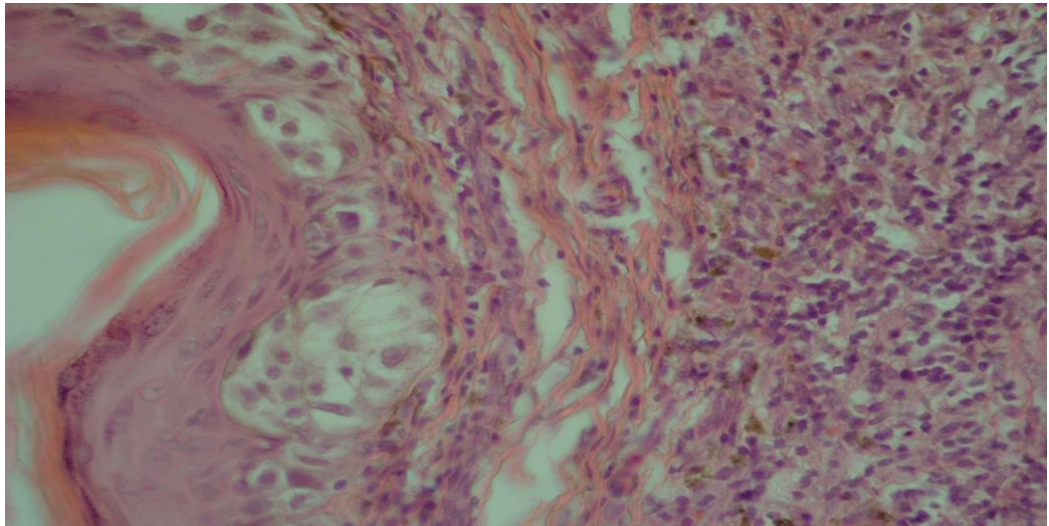


Рисунок 4.2 –Диспластический невус с дисплазией II степени. Клеточный полиморфизм меланоцитов. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилин и эозин. 400.

Однако обнаруживались также скопления клеток со слабовыраженной атипией. Атипические меланоциты характеризовались крупными размерами, наличием светлого ядра с мелкозернистым хроматином и четко определяемыми ядрышками, а также исчезновением перинуклеарного просветления. Субэпидермально обнаруживался фиброз и воспалительный клеточный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов, с единичными гистиоцитами, плазмацитами и эозинофилами.

В 13 случаях диагностировали III -ю степень дисплазии, при которой была отмечена наиболее существенная атипия меланоцитов с выраженным ядерным полиморфизмом. При этом «гнезда» имели тенденцию к слиянию, занимая акантотические тяжи и нижние отделы эпидермо-дермального соединения, имея при этом некоторую неравномерность в распространении (рисунок 4.3).

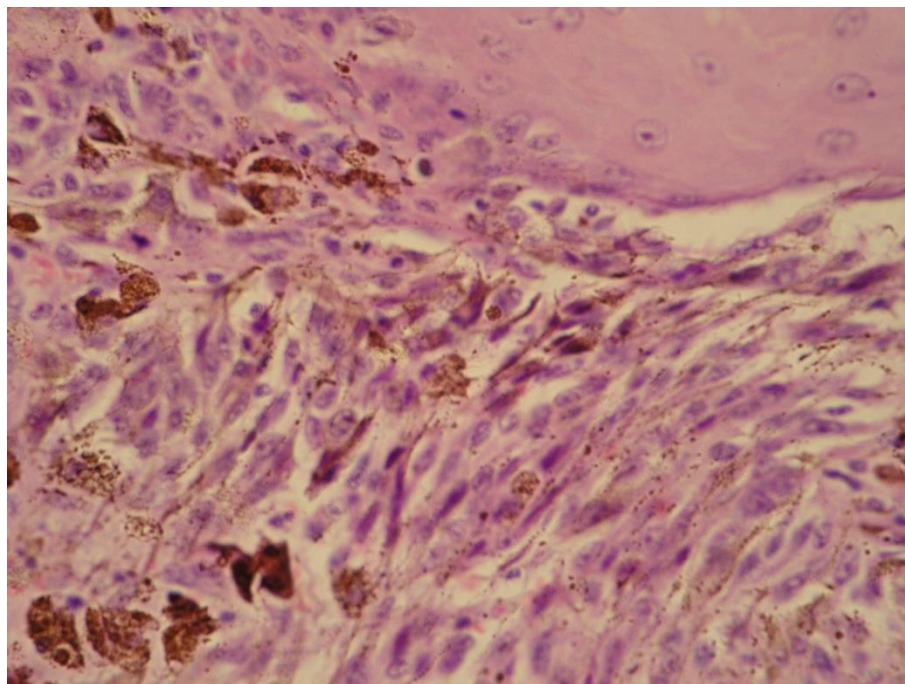


Рисунок 4.3 –Диспластический невус с дисплазией III степени. Клеточный полиморфизм меланоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. 400.

Атипические клетки, как правило, располагались в области эпидермо-дермального соединения, однако при дисплазии тяжелой степени такие клетки обнаруживались в промежуточных слоях эпидермального пласта. Среди атипических меланоцитов встречались клетки с причудливыми гиперхромными ядрами. Также были обнаружены единичные клетки в состоянии митоза.

В субэпидермальной зоне была выявлена десмопластическая реакция стромы с повышенной васкуляризацией этого участка. Отмечали незначительные расстройства кровообращения в виде вазодилатации и гиперемии кровеносных капилляров. Периваскулярно обнаруживались мелкие лимфоидные инфильтраты.

Выводы:

1. Атипические невусы с дисплазией различной степени выраженности характеризуются наличием гнезд и/или единичных меланоцитов с выраженным полиморфизмом и ядерной атипией.
2. Количество атипических клеток увеличивается параллельно с расширением распространенности их в эпителиальном пласте.

3. Субэпидермально определяется десмопластическая реакция стромы и воспалительный лимфоцитарный инфильтрат, степень выраженности которого уменьшается при дисплазии высокой степени.

4.2. Ранние дифференциально-диагностические гистологические признаки меланомы кожи

При микроскопическом исследовании препаратов меланомы *in situ* нами были выявлены типичные изменения, достаточно описанные в научно-практической литературе [7, 13]. Эпидермис в области поражения был утолщен, отмечался выраженный паракератоз и гиперкератоз, акантоз с распространением эпителиальных пластов вглубь дермы с образованием межэпителиальных перемычек (рисунок 4.4).

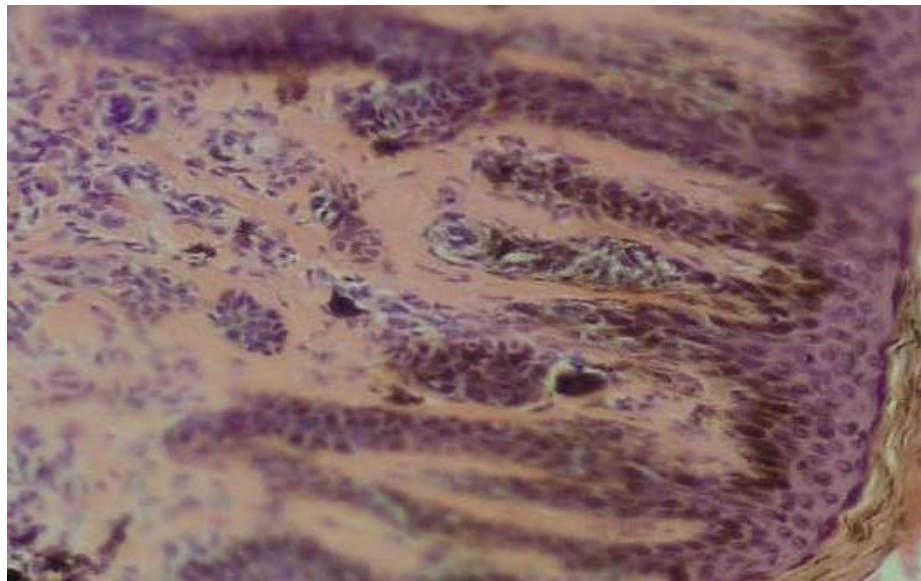


Рисунок 4.4 –Скопление атипических меланоцитов в акантотических тяжах при меланоме Clark I. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 100.

Меланоцитарные клетки не четко отграничены, располагались выше базальной мембраны и обильно распространялись в роговой слой. Также атипичные меланоциты распространяются вдоль придатков кожи, инфильтрируя поверхностные волосяные фолликулы. Интраэпителиальные гнезда атипичных

полиморфных меланоцитов сливаются в области эпидермо-дермального соединения вдоль базальной мембраны (рисунок 4.5).

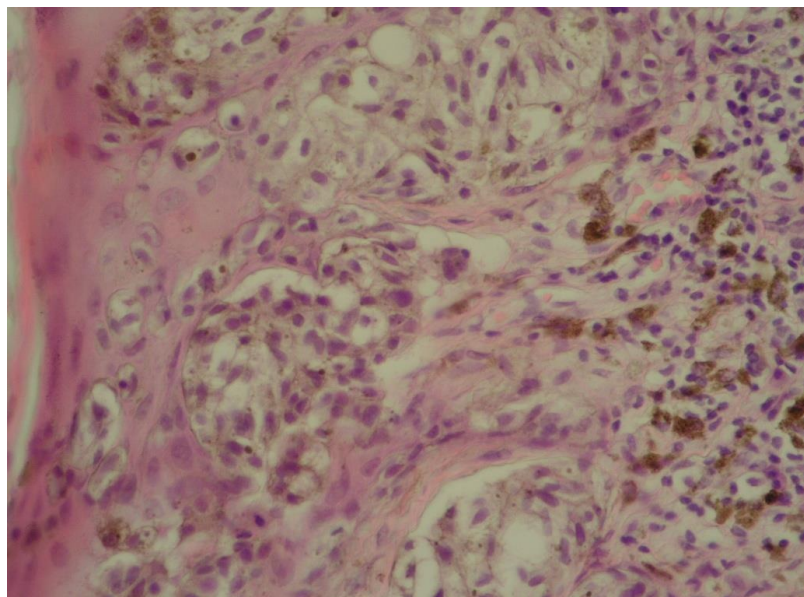


Рисунок 4.5 –Скопления полиморфных меланоцитов в области эпидермо-дермального соединения при меланоме Clark I. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.400.

Среди меланоцитов определялось большое количество митозов, в том числе атипических. Определялись отдельные группы клеток с причудливыми и гиперхромными ядрами, а также клетки с крупным неправильной формы ядром и мелкодисперсным хроматином. В подлежащих тканях обнаруживалось массивное разрастание соединительной ткани с наличием лимфоидной, преимущественно периваскулярной инфильтрации. Характер выраженности воспалительной реакции вокруг очага опухолевого роста в наших наблюдениях варьировал. Так, в некоторых наблюдениях нами отмечалась обильная лимфогистиоцитарная инфильтрация, располагавшаяся субэпителиально в виде пласта. Помимо мелкоклеточной лимфоцитарной инфильтрации, отмечалась примесь других клеток воспалительного ряда, таких как плазмоциты, гистиоциты, лаброциты. Кроме того, в таких наблюдениях обнаруживались скопления опухоль инфильтрирующих лимфоцитов (рисунок 4.6).

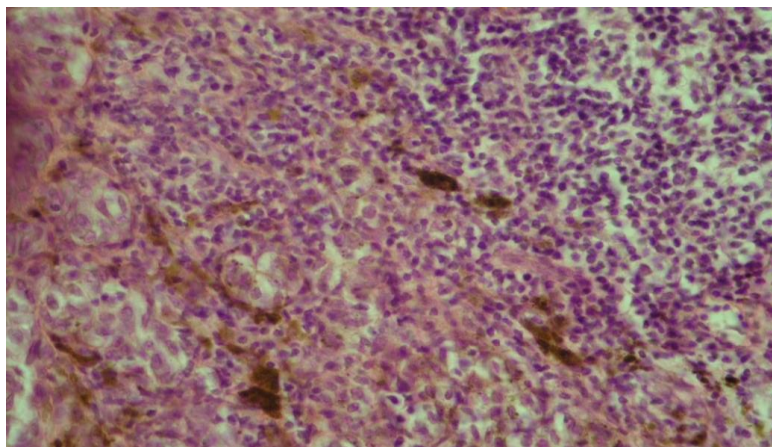


Рисунок 4.6 – Скопление опухоль инфильтрирующих лимфоцитов вокруг атипических меланоцитов в меланоме Clark I. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.400.

Воспалительные клетки часто образовывали скопления вокруг гнезд атипических меланоцитов, иногда формируя подобия лимфоидных фолликулов. Атипические меланоциты в таких наблюдениях имели умеренную степень атипии и массивные скопления меланина в цитоплазме. В целом ряде других наблюдений нами отмечалось, что степень выраженности лимфоидной реакции вокруг очага опухолевого роста была слабой, а иногда перимеланоцитарные лимфоидные инфильтраты не обнаруживались. Количество пигмента в опухолевых клетках в таких случаях было незначительным, а сами атипические меланоциты характеризовались более тяжелыми структурными изменениями.

Характеризуя гистологические признаки лентиго-меланомы необходимо обратить внимание на то, что при этой форме меланомы в базальном слое эпидермиса преобладали полиморфные атипичные меланоциты (веретеновидные и эпителиоидные), определялся вертикальный рост клеток, имелись отчетливые признаки злокачественного новообразования, клетки располагались компактно по одиночке, в остальных случаях складывались в гнезда и гроздья, с преобладанием атипических митозов. Еще одной характерной особенностью являлась пигментация, как в строме, так и в меланоцитах.

При макроскопическом и гистологическом исследовании 118 случаев меланомы с уровнем инвазии Clark 1 были выделены следующие формы ранней

меланомы (таблица 4.1), по классификации TNM все пациенты относились к стадиям T in situ и T1a. Гистологический анализ показал, что ранние формы меланомы имели преимущественно только радиальную стадию роста. Поверхностно-распространяющаяся меланома определялась у 89 пациентов (75%). Узловая меланома диагностирована только у 21 пациента (18%). Реже всего встречалась лентиго-меланома – только в 8 случаях (6,8%), что в 11 раз меньше, чем поверхностно распространяющаяся меланома.

Таблица 4.1– Клинико-морфологические формы меланомы кожи (n, %)

№	Диагноз	Количество пациентов	
		n	%
1	Поверхностно-распространяющаяся меланома	89	75,4
2	Узловая меланома	21	17,8
3	Лентиго-меланома	8	6,8
	Всего	118	100

Среди всех выявленных нами диагностических признаков меланомы отмечались различные гистологические признаки (табл.4.1), которые чаще всего сочетались в разных вариациях. Неравномерное утолщение эпидермиса определено в 101 случае (86%), гиперкератоз в 26 случаях (22%), в 61 случае (52%): имело место сглаживание акантолитических выростов. В 73 случаях (62%) наблюдалось педжетоидное расположение меланоцитов над базальной мембраной, в 51 случае (43%) меланоциты распространялись вплоть до рогового слоя эпидермиса.

Расположение меланоцитов в виде кластеров с образованием интраэпидермальных гнезд отмечалось в 22 случаях (19%), имели место инфильтрация меланоцитами базальной мембраны в 12 случаях (10%) и в 68 случаях (58%) меланоцитарные клетки распространялись вдоль поверхностных

волосяных фолликуллов. Меланоцитарные клетки преимущественно (99 случаев, 84%) имели однообразную мономорфную форму, в цитоплазме клеток определялся пылевидный пигмент. Необходимо подчеркнуть, что в 114 случаях (97%) ядра клеток были гиперхромны, с наличием митозов и признаками атипии различной степени выраженности. Также в 118 случаях (100%) в той или иной степени имела инфильтрация лимфоцитами, которая в 93 случаях (79%) располагалась лентовидно и в остальных случаях образовывала розетки вокруг меланоцитарных клеток.

Таблица 4.2 – Особенности гистологических признаков меланомы кожи с уровнем инвазии Clark 1 у пациентов Крымского региона (n, %)

Гистологические признаки	Количество пациентов	%
Неравномерное утолщение эпидермиса	101	86
Гиперкератоз	26	22
Сглаживание акантолитических выростов	61	52
Педжетоидное расположение меланоцитов	73	62
Распространение меланоцитов вплоть до рогового слоя эпидермиса	51	43
Расположение меланоцитов в виде кластеров с образованием интраэпидермальных гнезд	22	19
Инфильтрация базальной мембраны меланоцитами	12	10
Распространение меланоцитов вдоль поверхностных волосяных фолликуллов	68	58
Меланоцитарные клетки с однообразной мономорфной формой, с пылевидным расположением пигмента.	99	84
Гиперхромия ядер меланоцитов клеток с наличием митозов и признаками атипии различной степени выраженности.	114	97
Опухоль ассоциированная лимфоидная инфильтрация	118	100
Лентовидное расположение меланоцитарных клеток.	93	79

Таким образом, результаты нашего анализа показали, что среди ранних форм меланомы кожи преобладает поверхностно-распространяющаяся форма меланомы кожи с преимущественно радиальным ростом, степенью инвазии Clark I. Отличительной особенностью гистологических признаков различных форм меланомы кожи в Крымском регионе является высокая митотическая активность и ядерный атипизм, наличие меланоцитарных клеток в эпидермисе с их педжетоидным расположением, лимфоцитарная инфильтрация в подавляющем большинстве случаев.

Для детализации процессов митотической активности, степени реактивного воспаления, определения фенотипа и дальнейшего прогноза ранних форм меланомы кожи необходимо проведение исследований с использованием иммуногистохимического и электронномикроскопического методов.

4.3. Результаты иммуногистохимического исследования диспластических невусов (ДН) с дисплазией различной степени выраженности и меланомы Clark I

4.3.1. Иммуногистохимическое исследование маркеров апоптоза p53, bcl-2 и пролиферации Ki-67

Анализ иммуногистохимических реакций с маркерами апоптоза p53, bcl-2 и пролиферации – Ki-67 в диспластических невусах показал следующие данные. Наименьший уровень апоптотического белка p53 в ядрах меланоцитов наблюдался при ДН I степени и составил $11,6 \pm 0,7\%$. Наибольший – при ДН III степени – $37,3 \pm 0,8\%$. При этом достоверность различий между группами статистически значимая ($p < 0,001$) (рисунок 4.7).

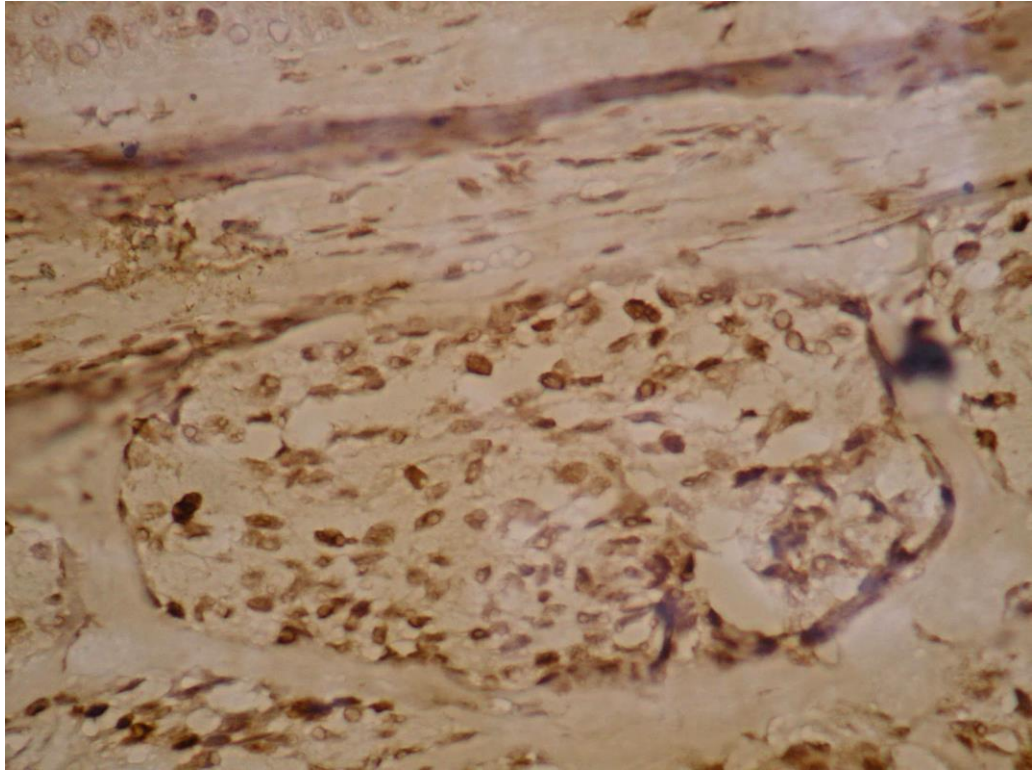


Рисунок 4.7 –Диспластический невус с дисплазией III степени. Экспрессия P53. ИГХИ. 40х.

Цитоплазматическая и мембранная экспрессия bcl-2 также усиливалась в зависимости от степени дисплазии меланоцитов. При I степени позитивная реакция отмечалась, в основном в гнездах меланоцитов и имела слабую интенсивность окраски, уровень экспрессии Bcl-2 составил $9,4\pm 0,4\%$. При ДН II степени экспрессия определялась также в гнездах меланоцитов с более интенсивной окраской и составила $10,2\pm 0,7\%$. Наиболее выраженная позитивная реакция к bcl-2 обнаруживалась в $23,4\pm 0,7\%$ среди меланоцитов ДН III степени, которая локализовалась диффузно рассеянно в патологическом очаге (рисунок 4.8).

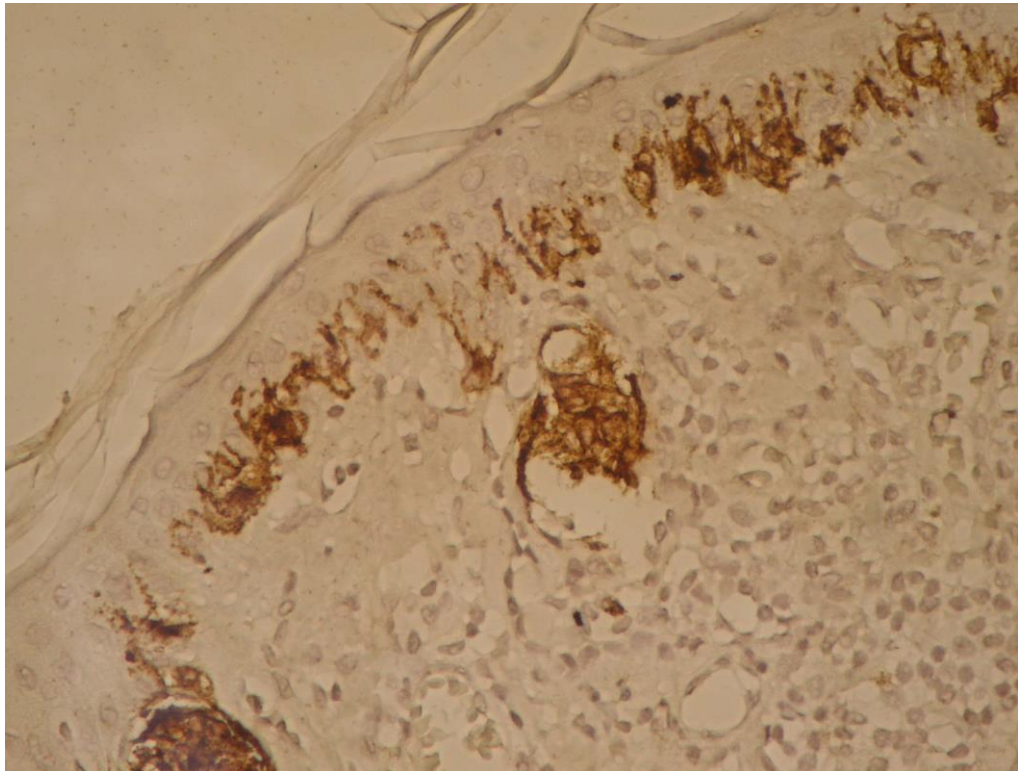


Рисунок 4.8 — Диспластический невус с дисплазией III степени. Экспрессия bcl 2. ИГХИ. 10х

Пролиферативная активность меланоцитов также увеличивалась в зависимости от степени диспластического невуса. При ДН I степени пролиферативная активность меланоцитов оценивалась как очень слабая, так как экспрессия внутриядерного белка Ki-67 обнаруживалась только в единичных клетках ($1,1 \pm 0,6\%$), $4,87 \pm 0,8\%$ при II степени и $7,63 \pm 2,7\%$ – при III степени (рисунок 4.9).

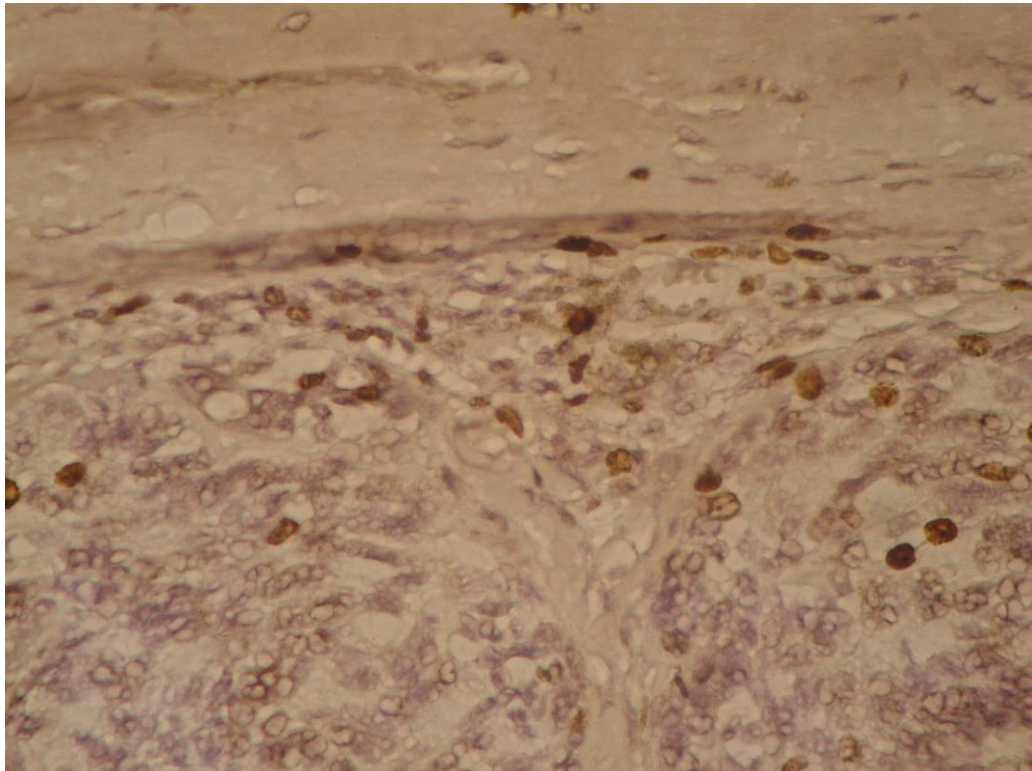


Рисунок 4.9 – Диспластический невус с дисплазией III степени. Экспрессия Ki67. ИГХИ. 40х.

При ИГХ исследовании в препаратах с диагностированной поверхностно распространяющейся меланомой кожи с уровнем Clark-I экспрессия p53 определялась в $43,8 \pm 0,8\%$ опухолевых клеток, экспрессия bcl-2 — $35,3 \pm 0,6\%$ и экспрессия Ki-67 — $13,56 \pm 0,2\%$.

Результаты проведенного нами ИГХ исследования при прогрессировании клеточной атипии ДН и меланоме Clark I представлены в таблице 4.3. Установлено, что при усилении степени диспластических проявлений увеличивается количество атипических меланоцитов, экспрессирующих p53, bcl-2 и Ki-67.

Таблица 4.3 –Уровень экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации при диспластических невусах в зависимости от степени дисплазии и в меланоме Clark I (M±m)

Группы исследования	p53 (%)	bcl-2 (%)	Ki-67(%)
ДН I степени дисплазии (n=31)	11,6±0,7	9,4 ±0,4	1,1±0,6
ДН II степени дисплазии (n=18)	21,7±0,4*	10,2±0,7*	4,87±0,8*
ДН III степени дисплазии (n=13)	37,3±0,8*	23,4±0,7*	7,63±2,7*
Меланома Clark I (n=52)	43,8±0,8*	35,3±0,6*	13,56±0,2*
Примечание: * - достоверность различия между показателями $p < 0,001$.			

4.3.2. Иммуногистохимическое исследование лимфоцитарных маркеров: CD-3, CD-8, CD-20, CD-56

При иммуногистохимическом исследовании лимфоцитарного микроокружения диспластических невусов нами были выявлены определенные изменения. В состав лимфоцитарного инфильтрата входили разнообразные в фенотипическом отношении клетки. Были верифицированы лимфоциты экспрессирующие CD3, CD20, CD8 и CD56 маркеры. Количество и соотношение этих клеток варьировало в зависимости от степени выраженности дисплазии в атипической меланоцитарной гиперплазии и отличалось в случаях меланомы Clark I.

Было установлено, что наименьшее количество CD3⁺ клеток имело место в микроокружении ДН I, составляло 6,3±0,2 на 1мм², в случаях ДН II – 10,1±0,3, ДН III – 28,5±0,6 и достигало максимальных значений при меланоме Clark I – 64±0,5. В общем пуле CD3⁺ Т-лимфоцитов, нами были выявлены CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты, количество которых, также прогрессивно нарастало с повышением уровня дисплазии, достигая пика в меланоме Clark I. Так количество CD8⁺ клеток

в ДН I составляло $4,1 \pm 0,3$, ДН II – $8,5 \pm 0,1$, ДН III – $24 \pm 0,3$, а наблюдениях меланомы Clark I – $55,1 \pm 0,6$ (рисунок 4.10).

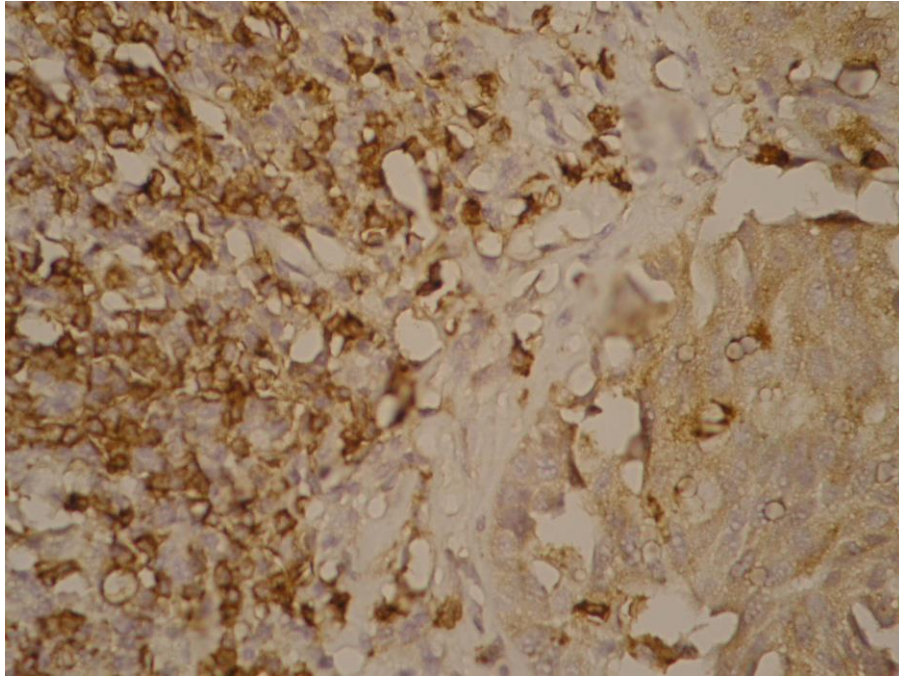


Рисунок 4.10 – Умеренновыраженная экспрессия CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов. Меланома in situ. ИГХИ. Ув.400.

Также, нам были выявлены CD20⁺ В-лимфоциты, однако количество их, во всех наблюдениях было минимальным и практически неизменным. Так, в ДН I такие клетки были обнаружены в количестве $2,2 \pm 0,4$, ДН II – $2,5 \pm 0,2$, ДН III – $4,1 \pm 0,4$, а наблюдениях меланомы Clark I – $4,9 \pm 0,3$ (рисунок 4.11).

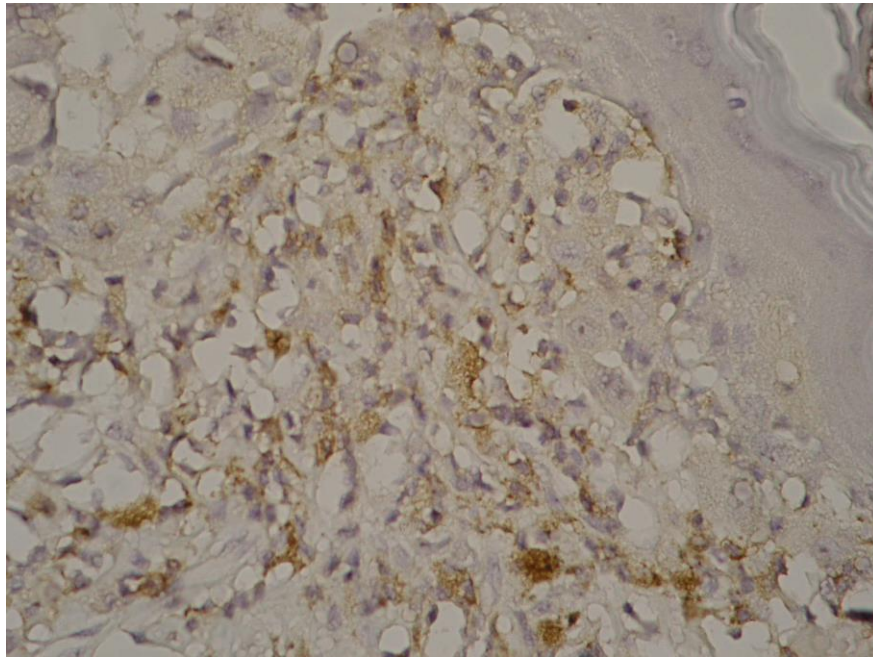


Рисунок 4.11 – Слабовыраженная экспрессия CD20⁺ В-лимфоцитов в воспалительном микроокружении опухолевых клеток. Меланома Clark I. ИГХИ. Ув.400.

Ярко выраженная динамика прослеживалась в исследованиях CD56⁺ лимфоцитов (NK-клетки). Невусы с дисплазией низкой степени характеризовались высоким уровнем CD56⁺ клеток в своем микроокружении (рисунок 4.12).

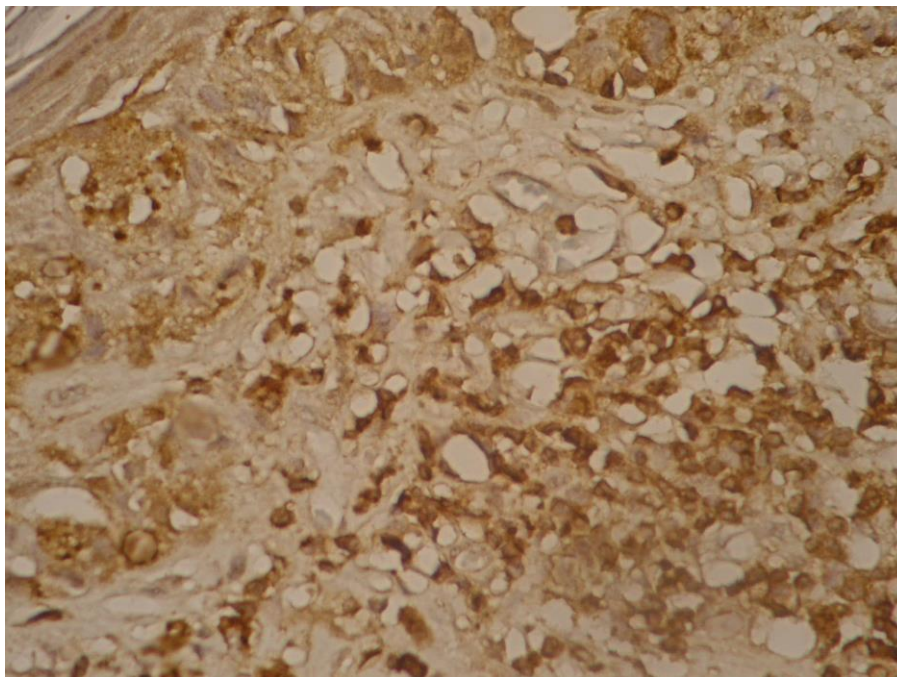


Рисунок 4.12.–Выраженная экспрессия CD56⁺ клеток в субэпителиальном воспалительном инфильтрате в ДН I. ИГХИ. Ув.400.

Однако среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в меланоме *in situ* такие клетки практически не определялись. Соответственно, в ДН I количество CD56⁺ лимфоцитов составляло 88,3±0,4, ДН II – 65,8±0,7, ДН III – 41±0,5, а в наблюдениях меланомы Clark I – 3,8±0,2. Такие изменения можно связать с ингибированием активности CD56⁺ лимфоцитов активно пролиферирующими атипическими меланоцитами.

Результаты ИГХ исследования при прогрессировании клеточной атипии диспластических невусов и меланомы Clark I представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 –Уровень экспрессии лимфоцитарных маркеров при диспластических невусах в зависимости от степени дисплазии и в меланоме Clark I (M±m)

Группы исследования	CD3	CD8	CD20	CD56
ДН I степени дисплазии (n=31)	6,3±0,2	4,1±0,3	2,2±0,4	88,3±0,4
ДН II степени дисплазии (n=18)	10,1±0,3*	8,5±0,1*	2,5±0,2	65,8±0,7*
ДН III степени дисплазии (n=13)	28,5±0,6*	24±0,3*	4,1±0,4	41±0,5*
Меланома Clark I (n=52)	64±0,5*	55,1±0,6*	4,9±0,3	3,8±0,2*

Примечание: * – достоверность различия между показателями $p < 0,001$.

Выводы:

1. Результаты проведенного нами ИГХ исследования показали, что рост степени дисплазии ДН сопровождается увеличением количества атипических меланоцитов экспрессирующих bcl-2 и p53.
2. Пролиферативная активность меланоцитов (уровень Ki-67) также прямо пропорционально увеличивается в зависимости от степени дисплазии ДН.

3. Одновременное определение гистологической степени дисплазии ДН и их ИГХ исследование (bcl-2, p53, Ki-67) позволит повысить диагностику, дифференциальную диагностику ДН, а также послужит дополнительным критерием прогноза и дальнейшей тактики обследования и лечения у пациентов с ДН.
4. Количество CD3⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести диспластических изменений, в то время как количество CD56⁺ лимфоцитов в микроокружении уменьшается, что, вероятно, связано с ингибирующим действием опухолевых клеток. Значения CD20⁺ В-лимфоцитов не претерпевает значительных изменений.

4.4. Результаты электронной микроскопии интраэпидермального невуса, атипической меланоцитарной гиперплазии и меланомы Clark I

Электронномикроскопические исследования пограничного (интраэпидермального) невуса (n=14) свидетельствуют о том, что в сетчатом слое дермы, где преобладают неоформленная соединительная ткань, состоящая из хаотично переплетающихся между собой коллагеновых волокон в присутствии гемокапилляров, фиброцитов и гистиоцитов и гистиоциты (рисунок 4.13) Клетки, содержащие меланин, отсутствуют.

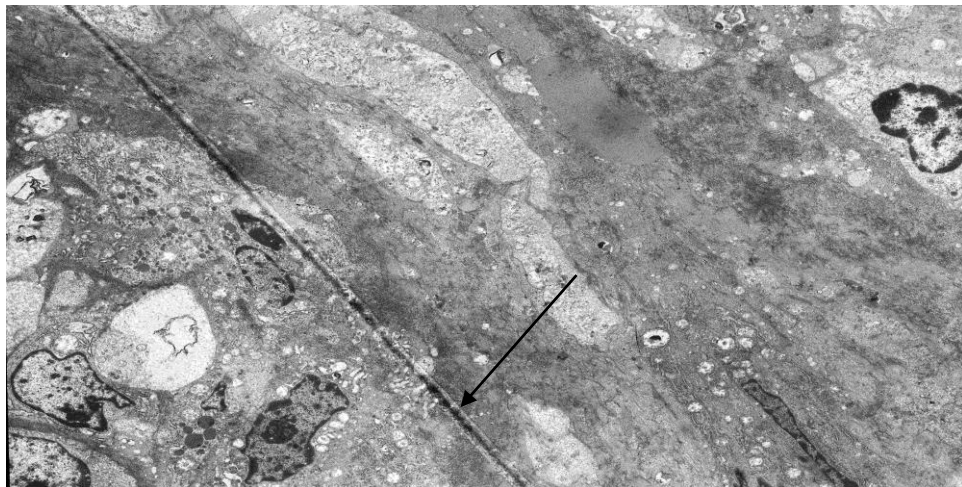


Рисунок 4.13 – Коллагеновые волокна (указаны стрелкой) с примесью фиброцитов и гистиоцитов в сетчатом слое дермы. ТЭМ. Ув. 2400.

Нет меланоцитов и в сосочковом слое дермы, где в основном обнаруживаются пучки коллагеновых, ретикулярных и эластических волокон с наличием фибробластов, фиброцитов, тканевых макрофагов и тканевых базофилов. Другие клеточные популяции представлены в единичных количествах.

Характерные изменения отмечаются, начиная с базального слоя эпидермиса. В этом слое эпидермоциты представлены клетками округлой или овальной формы с гомогенной средней электронной плотности цитоплазмой, в которой нередко обнаруживаются очаговые просветления и иногда сливающиеся между собой вакуоли различных размеров и формы. Ядра в таких клетках имеют, как правило, округлую форму с более или менее равномерно распределенным по кариоплазме хроматином, часть которого располагается в виде глыбок гетероформы вблизи ядерной мембраны (рисунок 4.14).

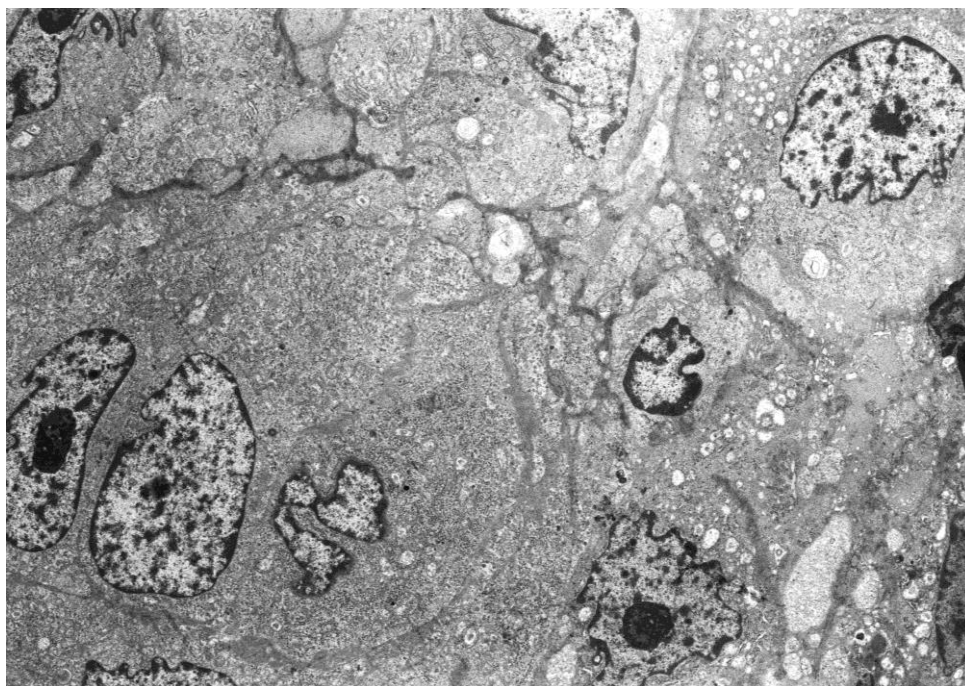


Рисунок 4.14 –Ядра (Я) эпидермоцитов овальной формы или с фестончатыми краями, наличием единичных ядрышек (Яд). ТЭМ. Ув.2400.

Цитоплазма эпидермоцитов как базального, так и шиповатого, зернистого и других слоев эпидермиса содержит комплекс развитых органелл, среди которых выделяются овальной формы митохондрии с умеренно плотным матриксом и хорошо упакованными кристами. Кроме того, в таких клетках присутствуют

тонофибриллы и кератиновые филаменты, в том числе в виде пучков (рисунок 4.15).

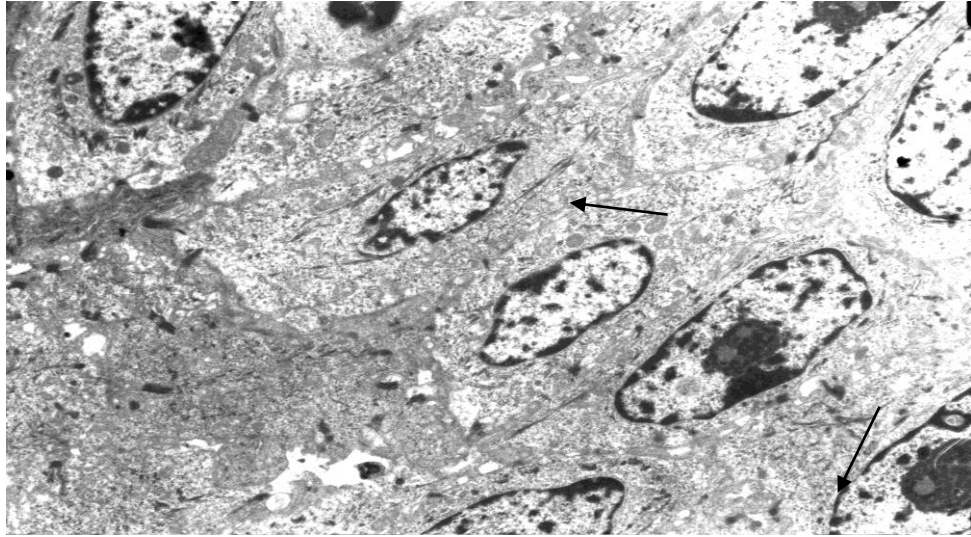


Рисунок 4.15 –Тонифибриллы и кератиновые филаменты (стрелки) в эпидермоцитах. ТЭМ. Ув. 4000.

В базальном слое, между эпидермоцитами, обнаруживаются единичные клетки со слабоосмиофильной цитоплазмой, содержащие гранулы меланина (рисунок 4.16).

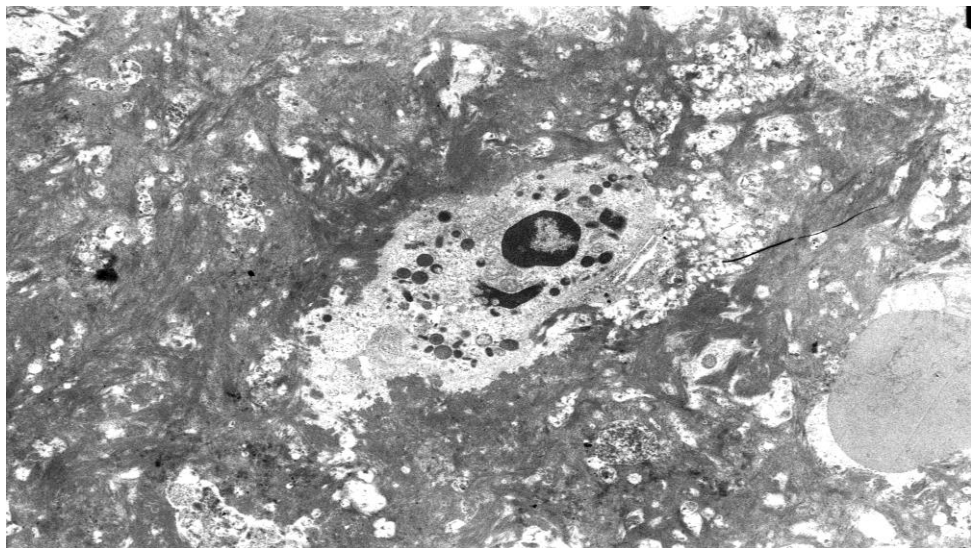


Рисунок 4.16 –Крупный одиночный меланоцит (Мц) среди электронноплотных кератиноцитов, богатых кератиновыми филаментами. ТЭМ. Ув.3200.

Количество меланоцитов увеличивается в шиповатом слое и далее возрастает в зернистом, и реже в блестящем и роговом слоях эпидермиса. При этом следует отметить, что со стороны эпидермоцитов в этих слоях нередко отмечаются признаки выраженных в различной степени дистрофических и деструктивных изменений вплоть до образования участков, заполненных клеточными отломками, фрагментами разрушенных органелл. В таких участках идентифицировать клеточные элементы не представляется возможным. Плотные в норме десмосомальные межклеточные контакты разрыхляются, сами десмосомы разрушаются, фрагментируются, за счет чего клеточный пласт выглядит рыхлым, а между клетками отмечаются широкие щелевидные пространства (рисунок 4.17).

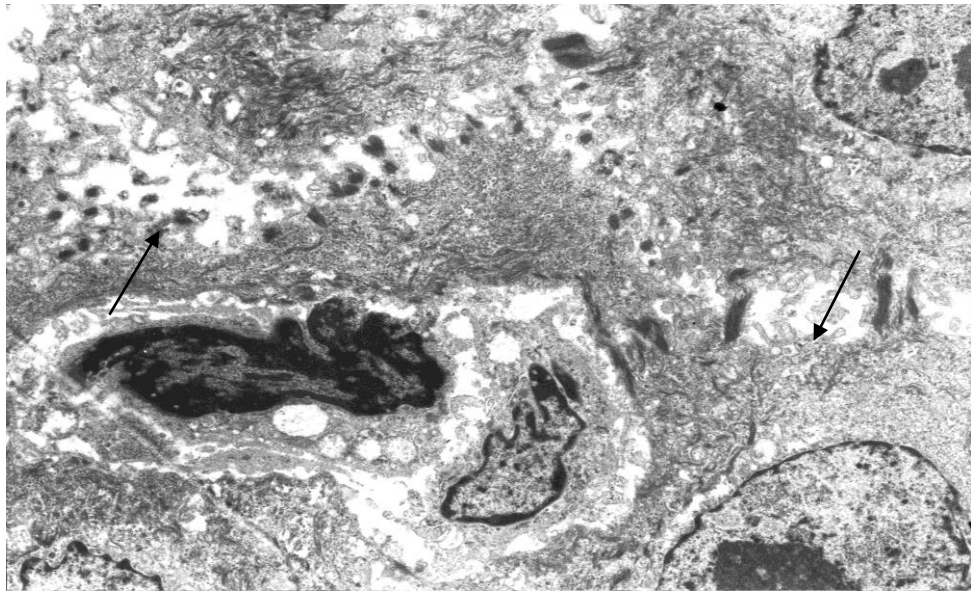


Рисунок 4.17 –Расширение десмосомальных межклеточных контактов (стрелки). ТЭМ. Ув. 4000.

Меланоциты, содержащие большее или меньшее количество гранул эумеланина в виде гомогенных высоко осмиофильных образований различной формы и размеров (рисунок 4.18) встречаются повсеместно в виде клеточных кластеров или отдельно лежащих между эпидермоцитами клеток.

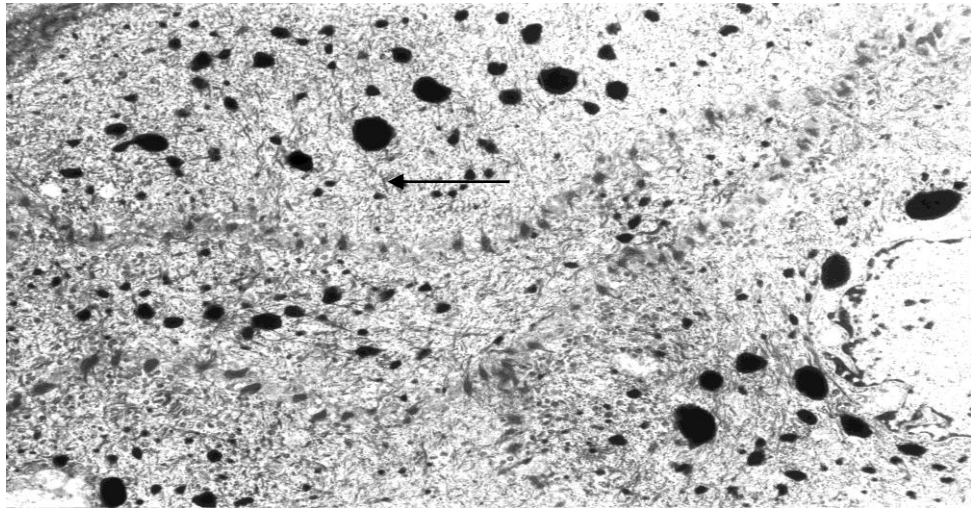


Рисунок 4.18 – Гранулы эумеланина (стрелки) в цитоплазме невусных меланоцитов. ТЭМ. Ув. 3200.

Следует отметить, что в таких меланоцитах, ядра имеют округлую форму, содержат пониженное количество эухроматина, меньшая часть которого конденсируется вблизи ядерной мембраны (рисунок 4.19), что свидетельствует о низкой пролиферативной активности этих клеток.

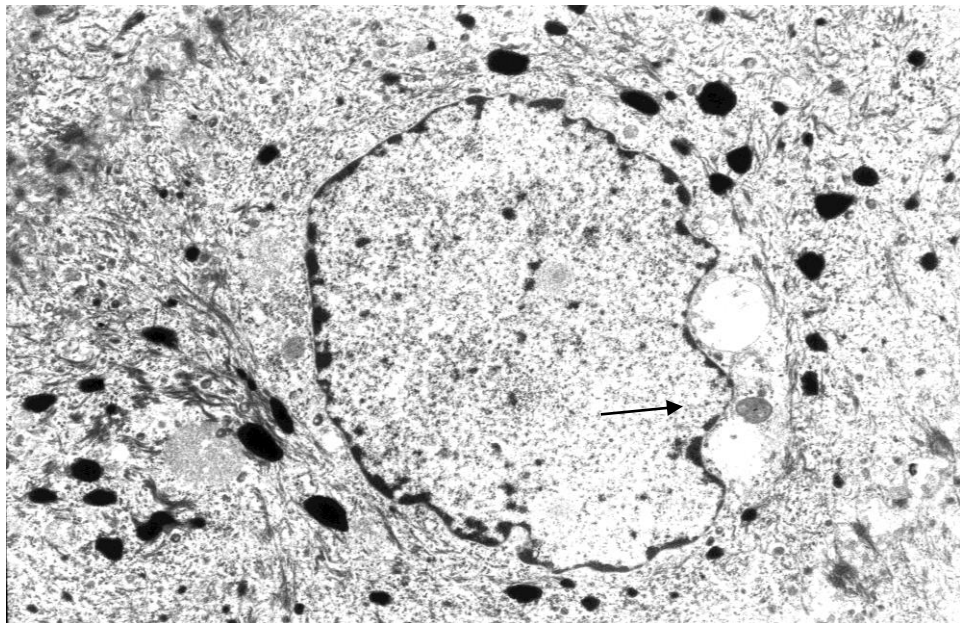


Рисунок 4.19 – Диффузное распределение небольшого количества эухроматина в ядре (Я) со слабовыраженной конденсацией его у кариолеммы. ТЭМ. Ув. 4800.

Важным, на наш взгляд, представляется то обстоятельство, что среди меланоцитов весьма немногочисленны клетки, в которых помимо гранул эумеланина содержались феомеланосомы или атипичные меланосомы и их переходные формы.

Первичным звеном в трансформации пограничного невуса в диспластический невус следует считать пролиферацию меланоцитов, которая сопровождается формированием очаговой субэпидермальной лимфоцитарной инфильтрации. В таких случаях нами было выявлено увеличение количества меланоцитов во всех слоях эпителиального пласта, с преобладанием в базальном слое. Однако такие меланоциты имеют типичное строение крупных отростчатых электронносветлых клеток, не имеющих десмосомальных контактов с окружающими клетками и соединенных полудесмосомами с базальной мембраной (рисунок 4.20).

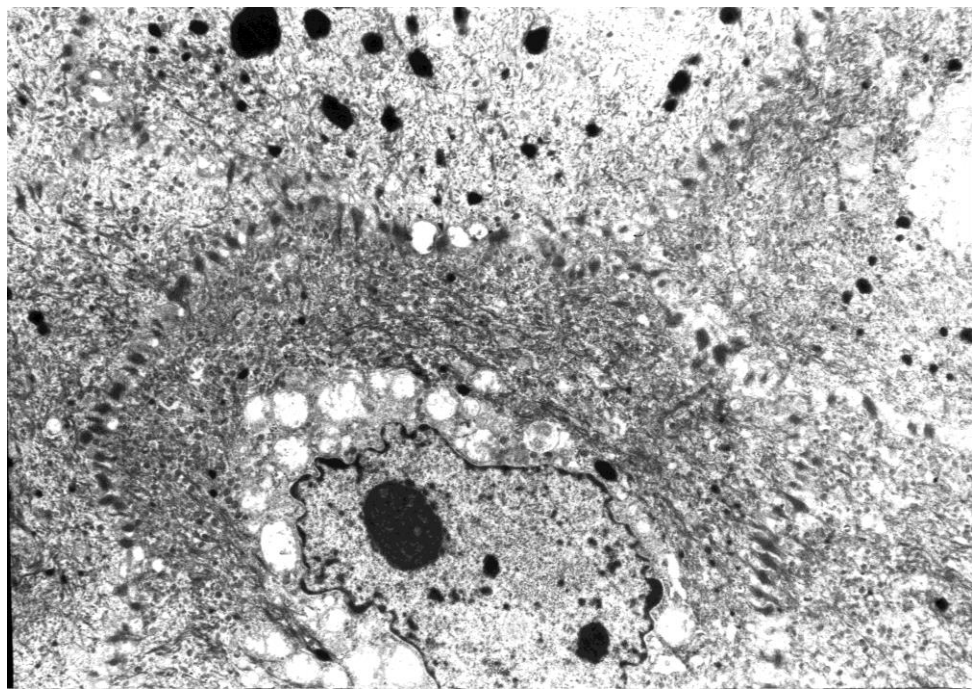


Рисунок 4.20— Зона контакта группы меланоцитов (Мц) и эпидермоцита (Эп). ТЭМ. Ув. 3200.

Отростки этих клеток распространяются от перикариона между эпидермоцитами. В цитоплазме меланоцитов определяются, как правило,

меланосомы III – IV типов, то есть в виде гомогенных электронноплотных гранул, иногда со слабоопределяющейся волокнистой структурой.

Электронномикроскопическая картина атипической меланоцитарной гиперплазии с дисплазией I степени (n=15), характеризуется появлением в эпителиальном пласте единичных гнезд или хаотических очагов атипических меланоцитов среди неизмененных клеток. Атипичные меланоциты имеют более крупные размеры с обильной светлой цитоплазмой и массивными скоплениями меланина в виде большого количество крупных электронноплотных гранул. Ядра в атипических клетках светлые овальные с четким рисунком хроматина. Сетчатая основа и зернистость хроматина укрупнена, определяются неравномерно распределенные глыбки хроматина, расположенные, как правило, по периферии кариоплазмы (рисунок 4.21).

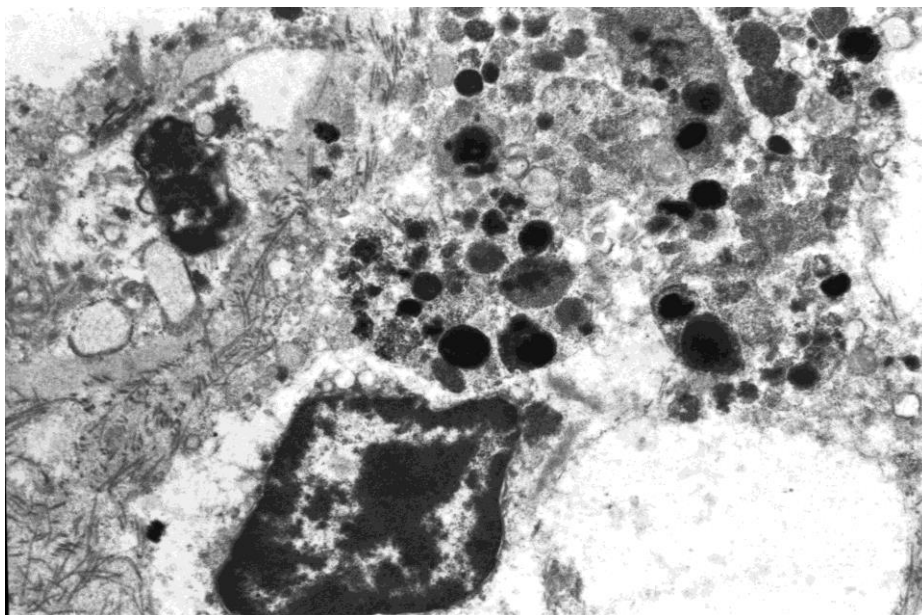


Рисунок 4.21 –Конденсация гетерохроматина в ядре (Я) атипического меланоцита. ТЭМ. Ув.6400.

Ядра атипических меланоцитов содержат 2, реже 3 ядрышка. В некоторых клетках, расположенных у базальной мембраны, определяются фигуры митозов. Большинство меланоцитов представлено молодыми, созревающими формами, находящимися в стадии подготовки к активному функционированию.

Характерными признаками таких клеток является: как правило, округлое или овальной формы ядро с четко контурированной мембраной, изредка имеющее извитые контуры и содержащее равномерно распределенный по кариоплазме хроматин с небольшим количеством хаотично разбросанного по кариоплазме в виде глыбок гетерохроматина и хорошо сформированным ядрышком (рисунок 4.22) гиперплазированная цитоплазматическая сеть, заполняющая большую часть цитоплазмы (рисунок 4.23), а также немногочисленные митохондрии обычного вида. В сосочковом слое дермы располагается лимфоцитарный инфильтрат, с примесью плазматических клеток, фибробластов и макрофагов.

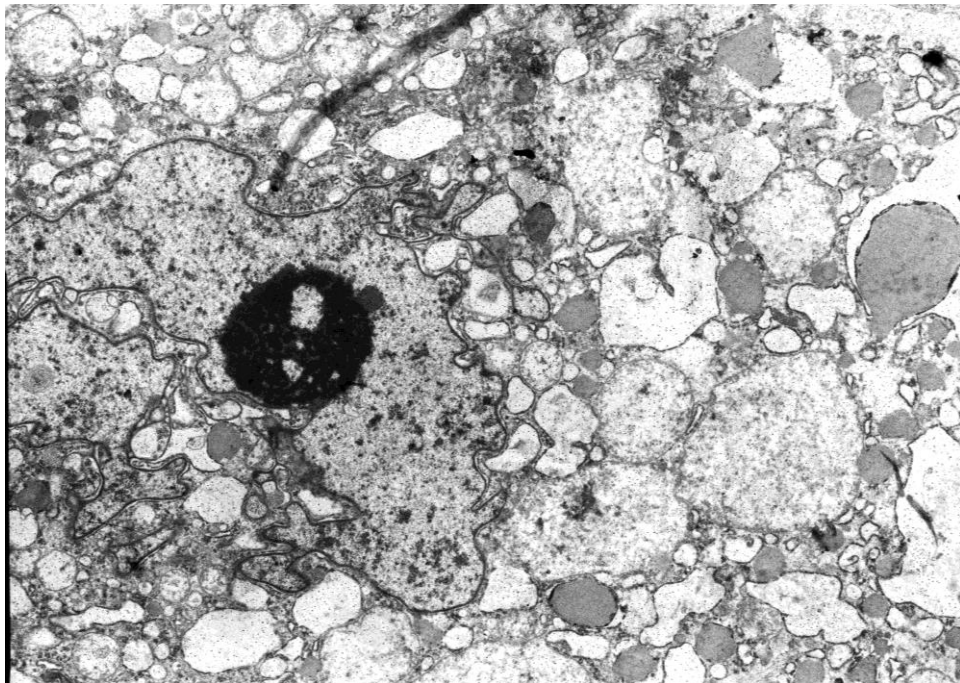


Рисунок 4.22 – Ядро (Я) с ядрышком (Яд) созревающего меланоцита. ТЭМ. Ув. 3200.

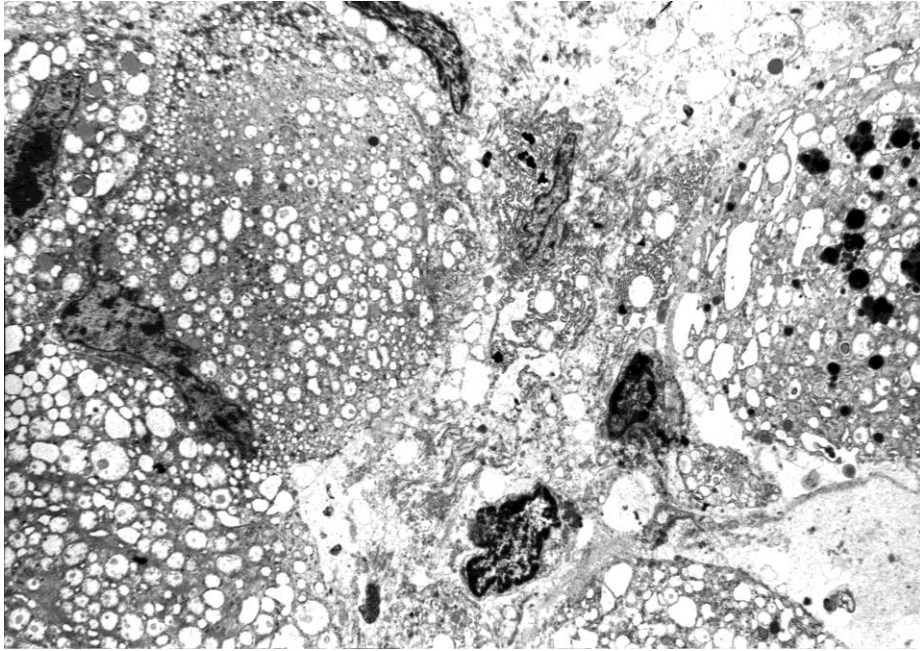


Рисунок 4.23 – Гиперплазированный эндоплазматический ретикулум (ЭР) в созревающем атипичном меланоците. ТЭМ. Ув. 1600.

В случаях более выраженных диспластических изменений (дисплазия II-III степени, $n=12$ и $n=9$, соответственно) количество атипичных полиморфных меланоцитов возрастает, такие клетки с полиморфными ядрами и большим количеством меланина, определяются не только в базальном слое, но и в вышележащих слоях (рисунок 4.24).

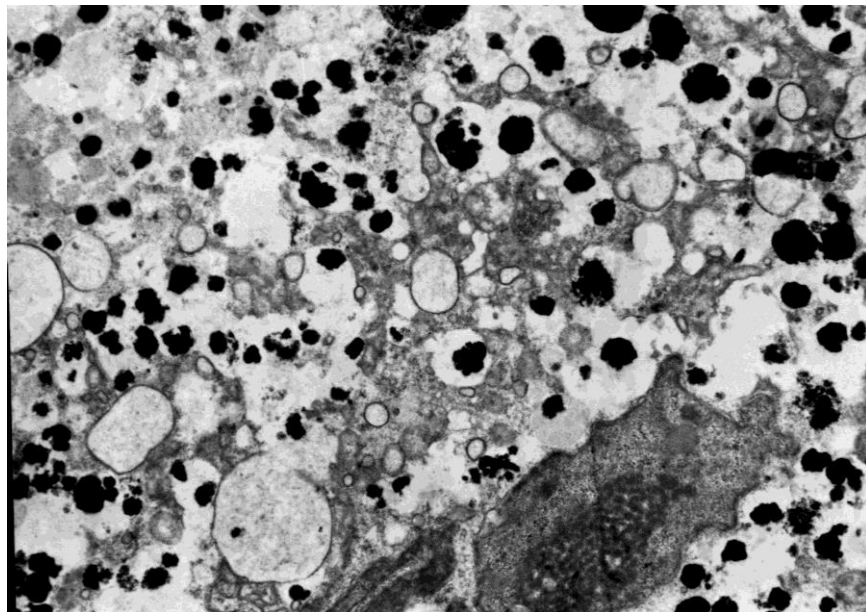


Рисунок 4.24 – Скопление феомеланина (ФМ) и расширение цистерн эндоплазматической сети (ЦС) в атипичном меланоците. ТЭМ. Ув. 4800.

Скопления атипических меланоцитов имеют очаговые слияния в области эпидермо-дермального соединения, и, в ряде наблюдений, распространяются на верхние волосяные фолликулы. Эпителиальный пласт становится рыхлым в результате расширения межклеточных контактов. В наших наблюдениях выявлено также, характерное для этой стадии, начало формирования десмопластических изменений в подлежащей дерме, сопровождающееся повышением васкуляризации этого участка и образованием плотного полосовидного лимфоидного инфильтрата в сосочковом слое дермы. Помимо лимфоцитов инфильтрат включает в себя гистиоциты, фибробласты, мелкозернистый хроматин и единичные различного размера глыбки гетерохроматина возле кариолеммы (рисунок 4.25).

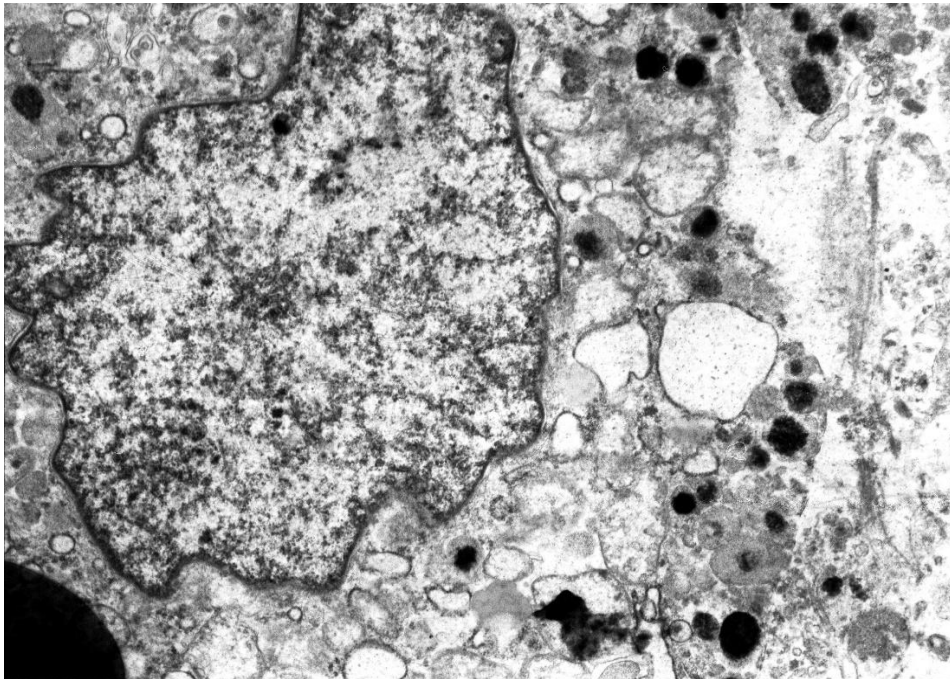


Рисунок 4.25 – Мелкодисперсный хроматин в ядре (Я) атипического меланоцита. ТЭМ. Ув. 6400.

Цитоплазма атипических меланоцитов заполнена переменным по количеству набором меланосом. В большинстве наблюдений они представляют собой абсолютно гомогенные гранулы с полной утратой внутренней структуры (рисунок 4.26).

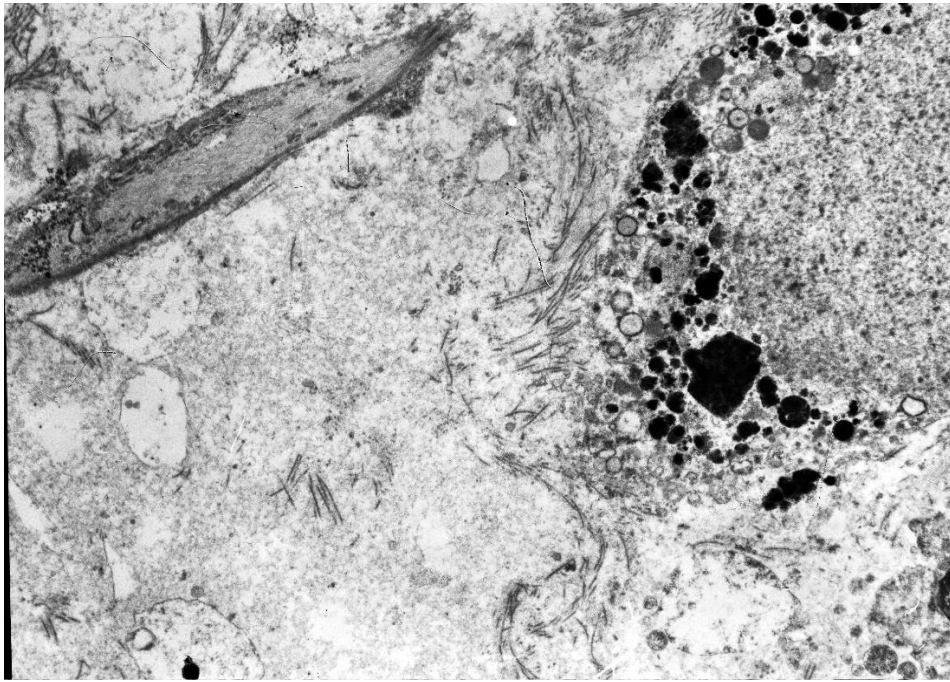


Рисунок 4.26 – Большое количество разнокалиберных гранул меланина в цитоплазме атипического меланоцита. ТЭМ. Ув. 4000.

В базальном слое обнаруживается много клеток в состоянии митоза, кроме того определяются клетки с атипическими митозами. В подлежащей дерме определяются единичные лимфоциты и гистиоциты, не формирующие крупных скоплений.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что при данном типе меланомы Clark I (n=14), популяция меланоцитов, составляющих опухоль, крайне неоднородна. В частности, встречаются в тех или иных количествах юные, созревающие меланоциты, находящиеся в стадии подготовки к активному синтезу пигмента, клетки с признаками высокой функциональной активности, а также меланоциты, в которых отмечаются изменения, характерные для выполнивших свою функцию клеток и со стороны которых отмечаются признаки деструкции. Однако, безусловно, большую часть популяции составляют именно юные незрелые клетки. При этом во многих из них отмечается присутствие хлопьевидного слабо или средне осмиофильного материала (рисунок 4.27) который, по-видимому, является продуктом, необходимым для последующего синтеза и созревания меланина. В пользу последнего предположения говорит то обстоятельство, что в некоторых клетках во множестве просветов

цитоплазматической сети обнаруживается гомогенный средней электронной плотности материал, являющийся одним из первых звеньев эу- или феомеланогенеза (рисунок 4.28).

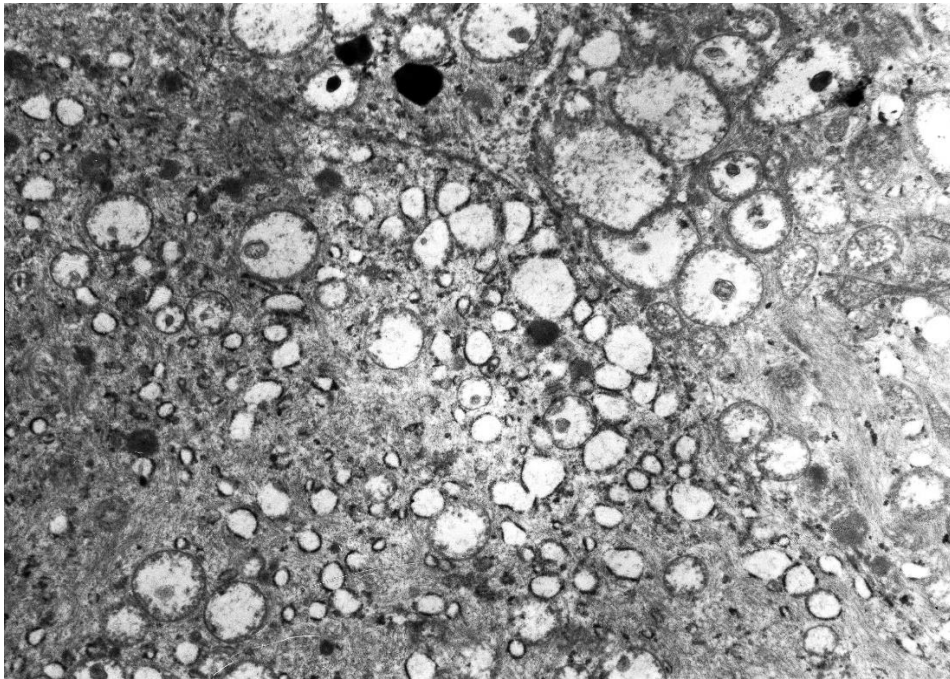


Рисунок 4.27 – Скопление хлопьевидного, слабоосмиофильного материала (стрелки) в просветах каналов цитоплазматической сети. ТЭМ. Ув. 4800.

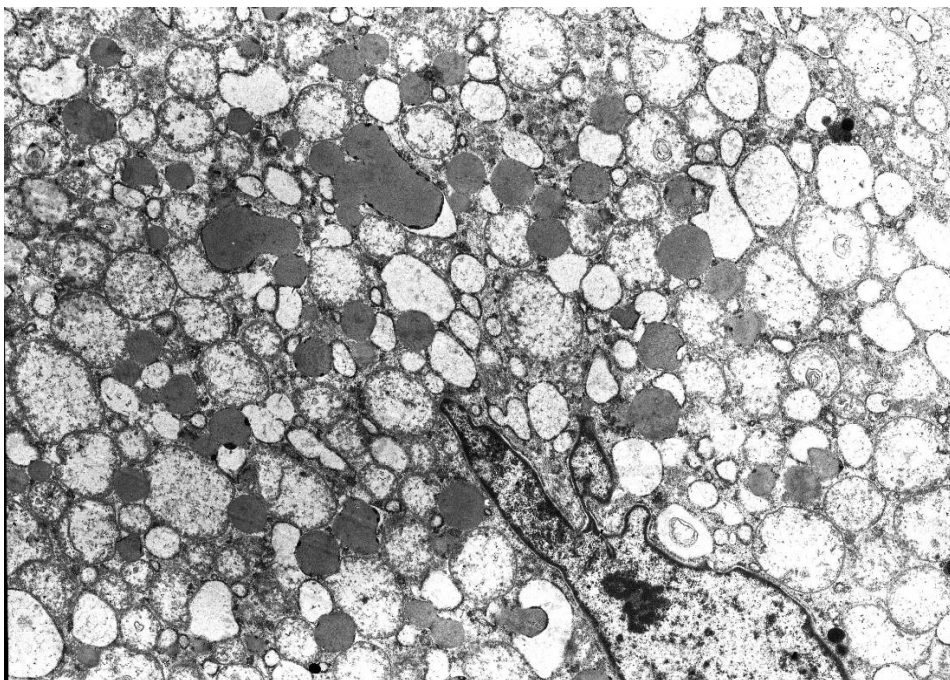


Рисунок 4.28 – Гомогенный материал средней электронной плотности (стрелки) в канальцах цитоплазматической сети как начальная стадия меланогенеза. ТЭМ. Ув. 4000.

Для зрелых, активно функционирующих атипических меланоцитов, характерно ядро неправильной формы с выростами и инвагинациями в кариоплазму и конденсацией хроматина в виде гетероформы как в центральной части ядра, так и его периферии. В большинстве зрелых клеток имеет место гиперплазия комплекса Гольджи (рисунки 4.29) свидетельствующая о высокой синтетической активности клеток.

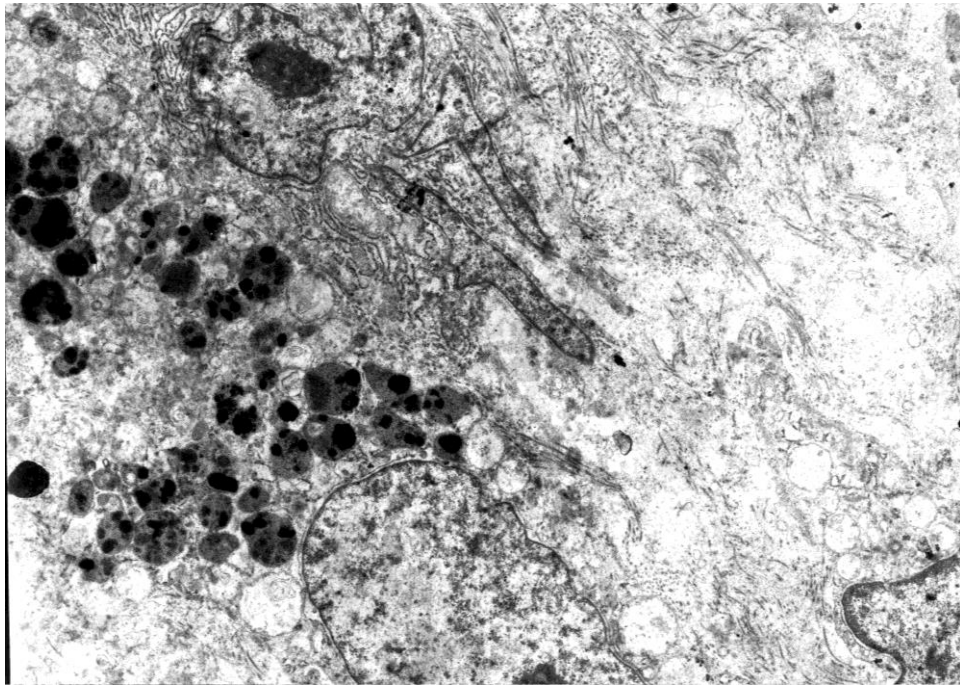


Рисунок 4.29 – Гиперплазия комплекса Гольджи (КГ) и меланосомы различной степени зрелости в атипическом меланоците. ТЭМ. Ув. 4000.

По-прежнему сохраняется расширение профилей канальцев гиперплазированной цитоплазматической сети (рисунки 4.30), в которых в огромном количестве обнаруживается пигмент представленный, в основном, феомеланином. Для этой разновидности пигмента характерным является чрезвычайно высокая осмиофилия, неправильная фестончатая форма глыбок (рисунки 4.31), а также гетерогенность состава, которая выражается в том, что рядом с высокоосмиофильными глыбками соседствует пигмент средней или даже низкой электронной плотности (рисунки 4.32).

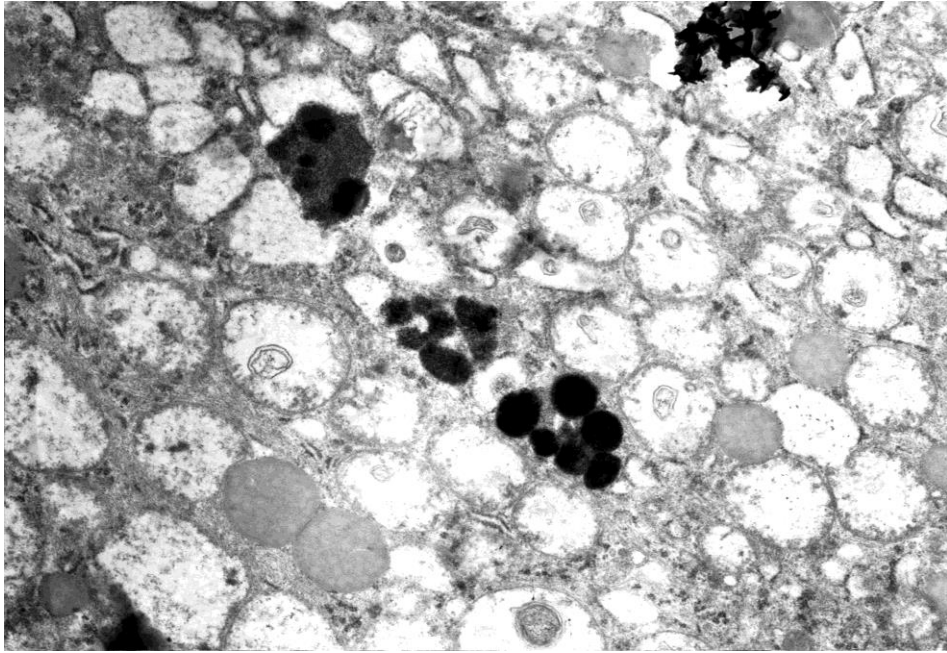


Рисунок 4.30 – Расширенные профили цитоплазматической сети (ЦС) в атипичном меланоците. ТЭМ. Ув. 8000.

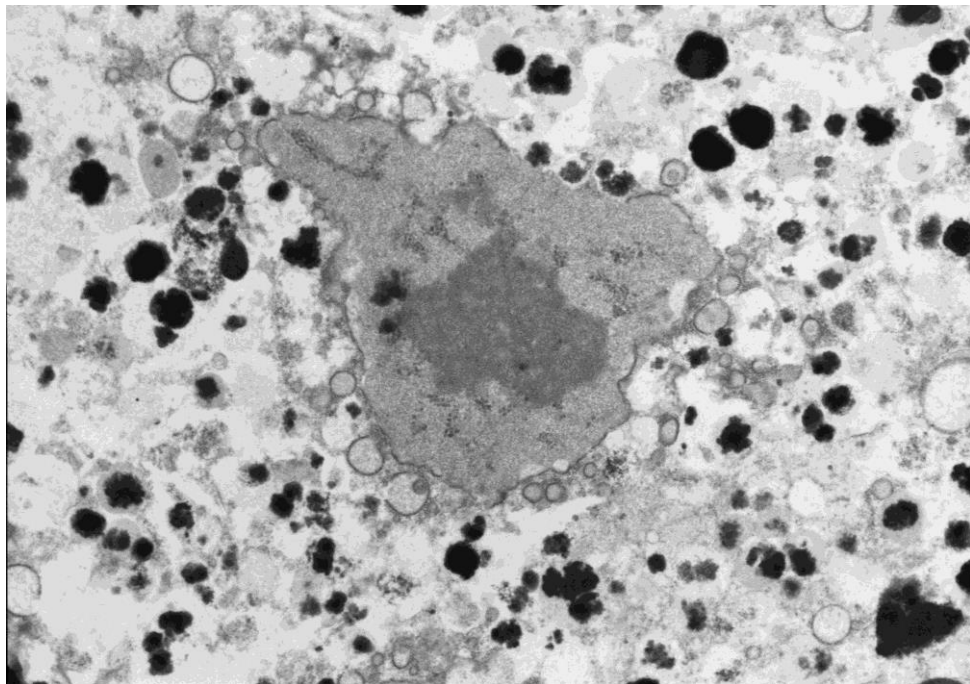


Рисунок 4.31 – Неправильной формы глыбки феомеланина (ФМ) в атипичном меланоците. ТЭМ. Ув. 6400.

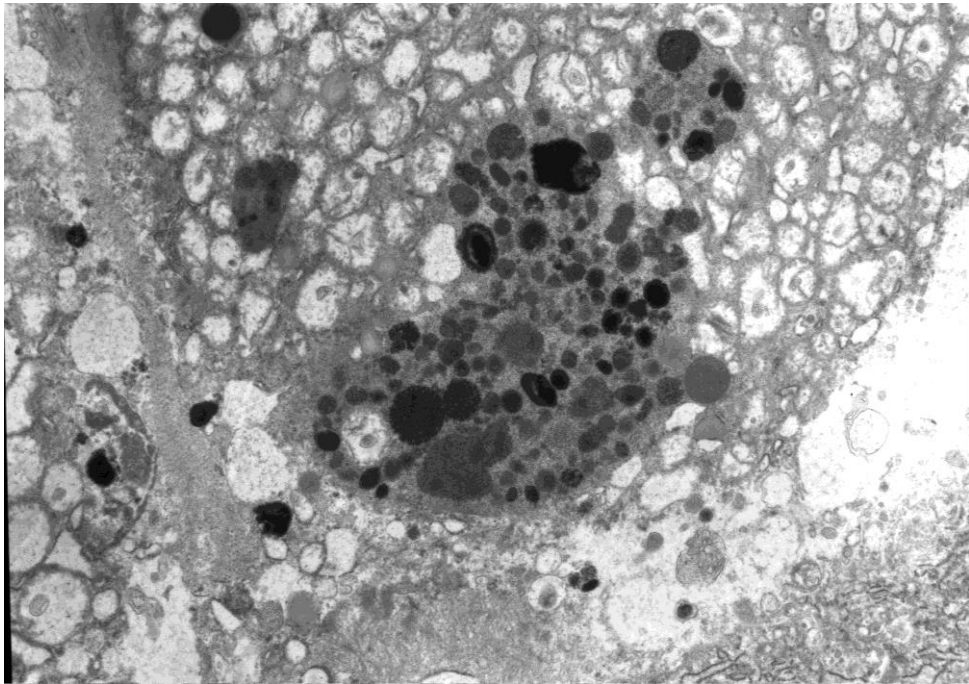


Рисунок 4.32 – Осмиофильная гетерогенность феомеланина (ФМ) в атипичном меланоците. ТЭМ. Ув. 4800.

Иногда разная электронная плотность обнаруживается в одном и том же фрагменте пигмента и, наконец, кое-где гомогенное вещество пигмента находится в окружении зернистой субстанции (рисунок 4.33).

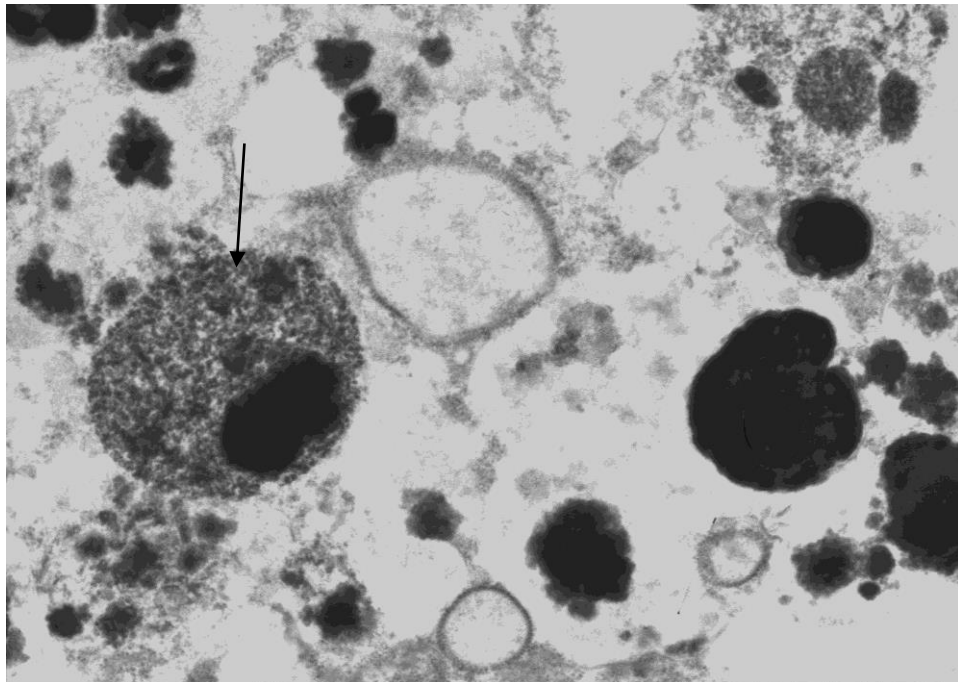


Рисунок 4.33 – Зернистая субстанция (стрелка) в грануле феомеланина (ФМ). ТЭМ. Ув. 12000.

Учитывая то обстоятельство, что в некоторых клетках одновременно встречается и эу- форма меланина (рисунок 4.34) можно сделать предположение, что в опухолевых меланоцитах процессы синтеза пигмента нарушаются таким образом, что клеткой одновременно продуцируется оба типа меланина.

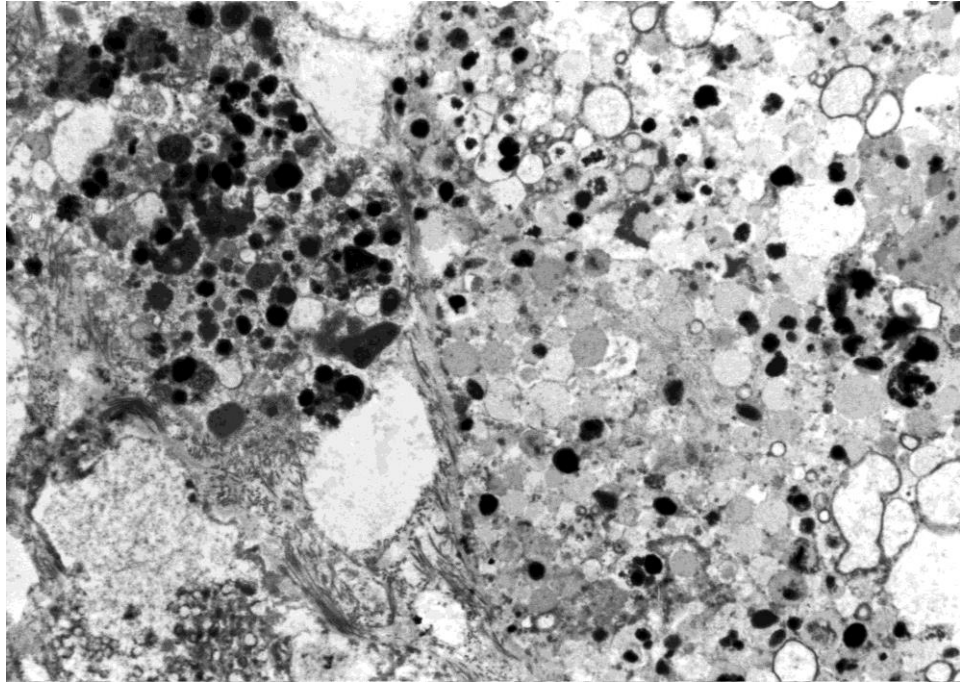


Рисунок 4.34 –Гетерогенность (эу- и феохроматин) гранул меланина в цитоплазме атипического меланоцита. ТЭМ. Ув. 3200.

В некоторых случаях нами обнаруживались меланоциты, которые уже осуществили свою синтетическую функцию. Для части из них характерны изменения апоптотического характера, а для другой – изменения дистрофического и деструктивного характера, типичные для некроза. К апоптотическим изменениям следует отнести сморщивание отдельных ядер (кариопикноз) с конденсацией преимущественно гетерохроматина (рисунок 4.35),

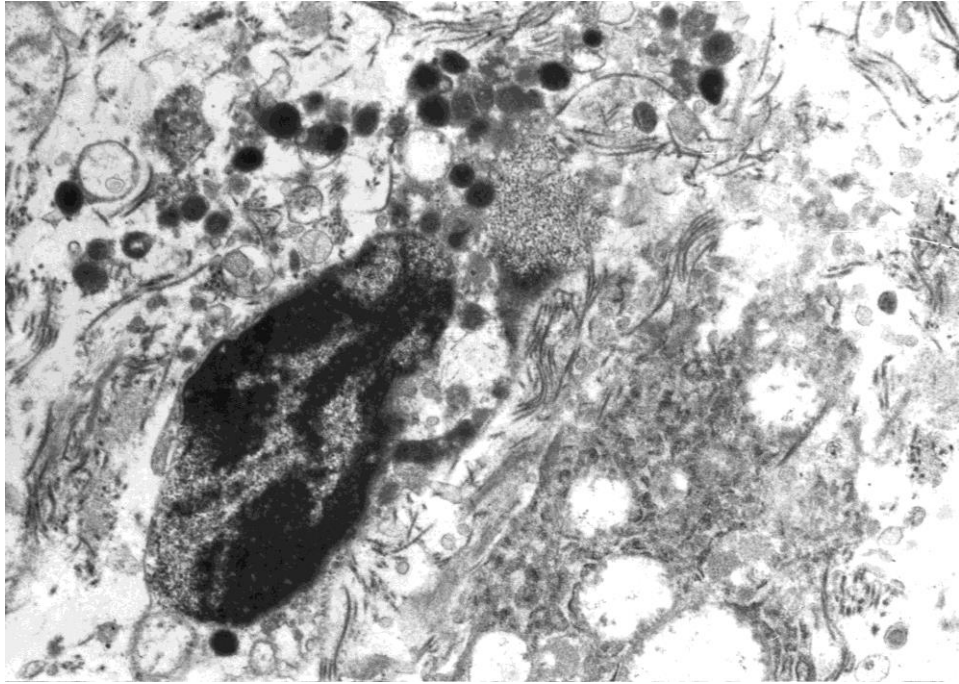


Рисунок 4.35 – Кариопикноз ядра с конденсацией хроматина в апоптотичном меланоците. ТЭМ. Ув. 6400.

а также явления распада ядер на отдельные фрагменты (кариорексис), что сопровождается аналогичными процессами в цитоплазме (рисунок 4.36).

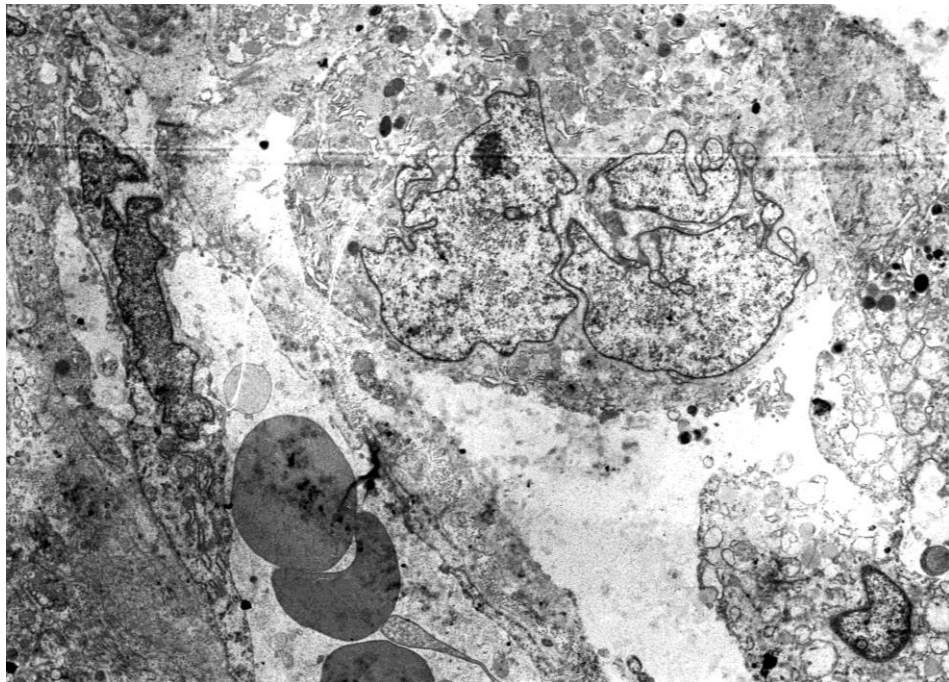


Рисунок 4.36 –Кариорексис в апоптотичном меланоците. ТЭМ. Ув. 2400.

К дистрофическим и деструктивным изменениям следует отнести резко выраженное разрежение кариоплазмы в связи с прогрессирующим уменьшением содержания в ядре хроматина (рисунок 4.37),

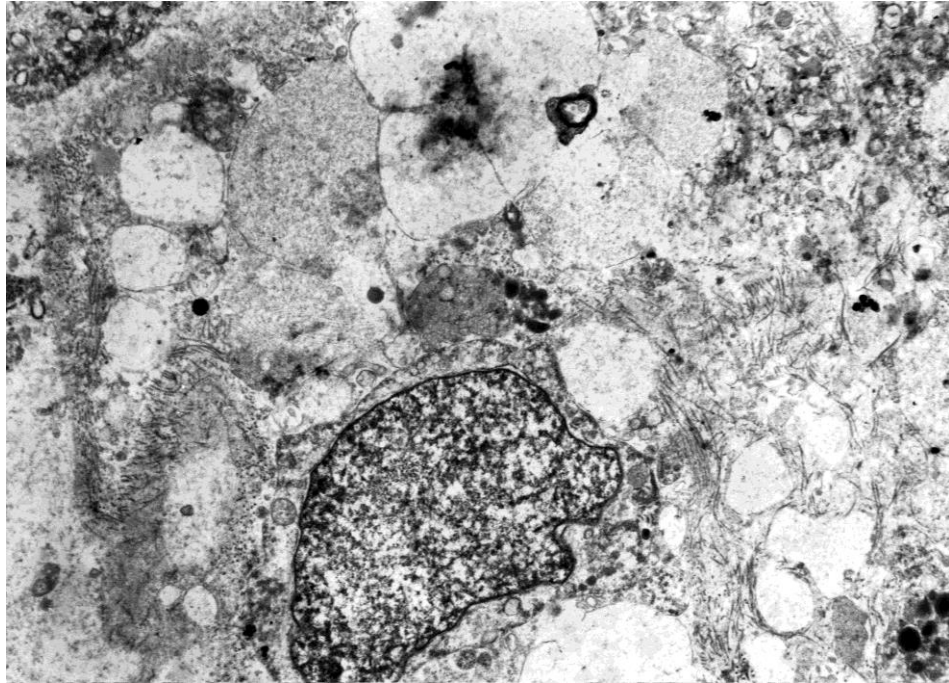


Рисунок 4.37 –Разряжение кариоплазмы за счет уменьшения хроматина в ядре (Я) меланоцита. ТЭМ. Ув. 4000.

появление в цитоплазме на месте канальцев цитоплазматической сети различных по размерам и форме вакуолей (рисунок 4.38) часто сливающихся между собой, что сопровождается разрушением внутриклеточных органелл и отеснением сохранившихся к периферии в околядерную зону, из-за чего клетки приобретают вид «перстневидных». Повсеместно в меланоцитах происходят явления цитолиза с разрушением цеечной мембраны.

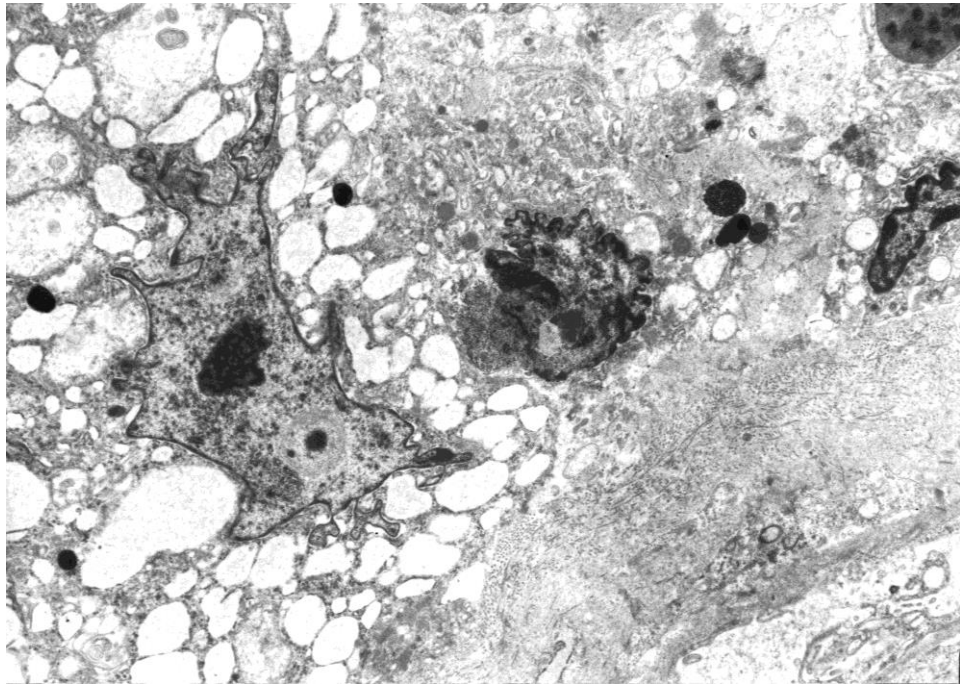


Рисунок 4.38 – Множественные вакуоли (В) в цитоплазме дистрофически измененного меланоцита (МЦ). ТЭМ. Ув. 3200.

Особо следует отметить, что клеточные десмосомальные контакты между эпидермоцитами при этом виде меланомы сохранены, хотя зона контакта выглядит несколько разрыхленной (рисунок 4.39).

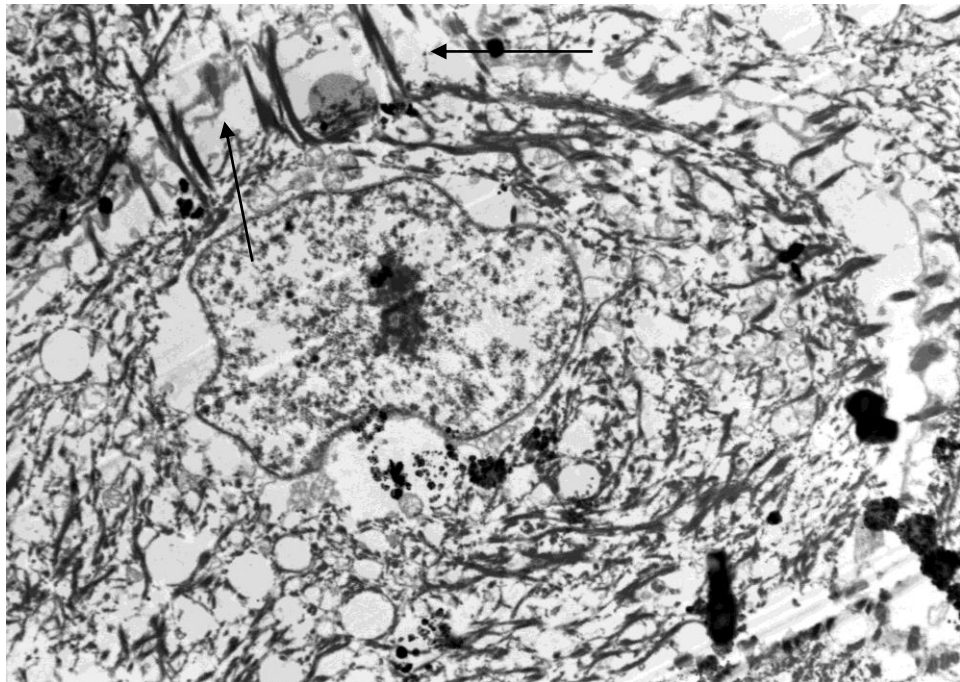


Рисунок 4.39 – Резкое расширение межклеточных контактов (стрелки). ТЭМ. Ув. 3200.

При этом часто вокруг ядра визуализируется светлая зона перинуклеарного отека (рисунок 4.40), в которой часто обнаруживаются немногочисленные гранулы феомеланина (рисунок 4.41).

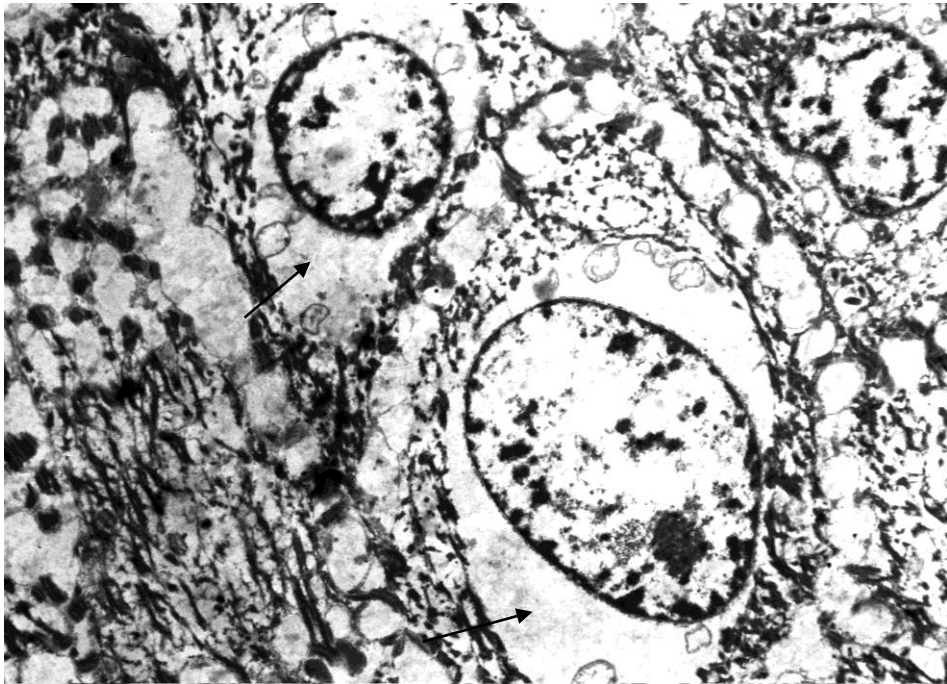


Рисунок 4.40 –Выраженный перинуклеарный отек (стрелки) в атипических меланоцитах. ТЭМ. Ув. 4000.

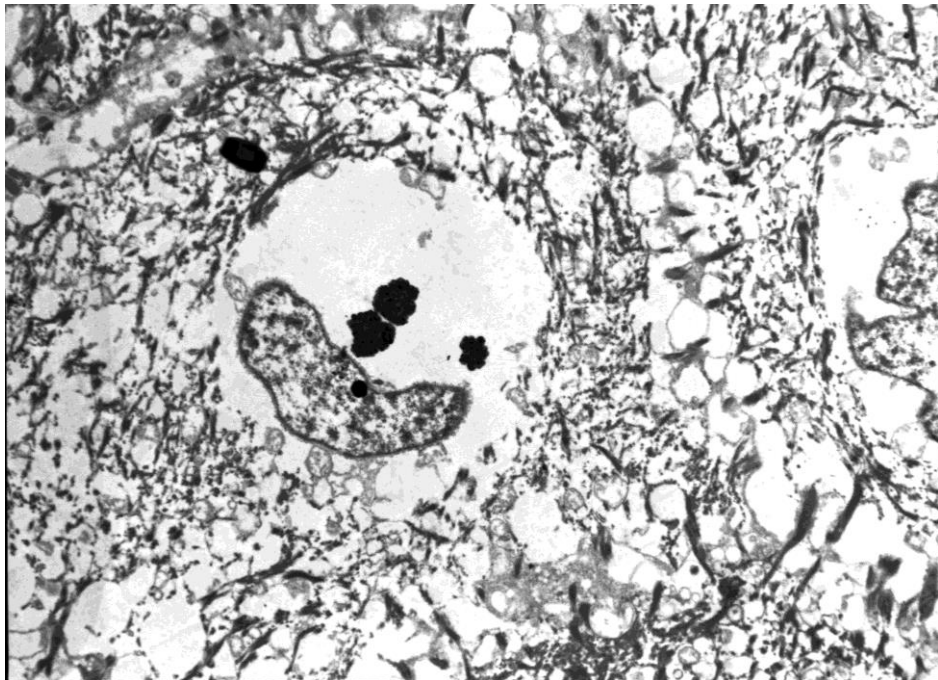


Рисунок 4.41– Гранулы меланина (М) в перинуклеарной зоне атипического меланоцита. ТЭМ. 3200.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что способность меланомы по Clark I к интенсивной инвазии обеспечивается за счет наличия в пуле меланоцитов незрелых в функциональном отношении клеток, а также за счет ослабления межклеточных контактов в эпидермисе. При ультраструктурном анализе выявлен полиморфизм меланоцитов с преобладанием юных незрелых клеток, цитоплазма которых заполнена хлопьевидным средне осмиофильным материалом, являющимся одним из первых звеньев эу- или феомеланогенеза.

Патоморфологическая оценка ДН и ранних форм МК должна включать весь выявленный комплекс объективных гистологических, иммуногистохимических ультраструктурных критериев для разработки оптимальной тактики диспансерного наблюдения, лечения и прогнозирования дальнейшего течения болезни.

4.5. Состояние протеиназ-ингибиторного потенциала сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи

При изучении изменений состояния неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови мы отметили, что между группой контроля и группой пациентов с простыми невусами нет существенных различий. Так в сыворотке крови эластазоподобная активность контрольной группы составила $0,196 \pm 0,013$ мкМ/мл мин, а группы с простыми невусами $0,193 \pm 0,01$ мкМ/мл мин (при $t=0,51$; $p>0,5$). Аналогичная тенденция наблюдалась и при изучении трипсиноподобной активности, которая была на уровне $0,22 \pm 0,016$ мкМ/мл мин в группе контроля и $0,225 \pm 0,01$ мкМ/мл мин (при $t=0,26$; $p>0,5$) в группе пациентов с простыми невусами. В остальных группах наблюдалось выраженное увеличение активности неспецифических протеиназ.

В группе с диспластическими невусами ЭПА сыворотки крови была статистически достоверно выше, чем в группе контроля и в группе с простыми невусами на 34% и на 36% ($p<0,001$) соответственно (таблица 4.5).

Эластазоподобная активность сыворотки крови в группе с меланомой кожи продолжала прогрессивно увеличиваться на 79% по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), на 81% – группой с простыми невусами ($p<0,001$) и на 33,5% — группой с диспластическим невусами ($p<0,001$).

Активность трипсиноподобных протеиназ сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи также увеличивалась. В группе пациентов с диспластическими невусами ТПА была на 54% выше по сравнению с контролем ($p<0,001$) и на 59% по сравнению с группой пациентов с простыми невусами ($p<0,001$). В группе пациентов с меланомой кожи ТПА сыворотки крови увеличилась максимально и была на 137% выше группы контроля ($p<0,001$), на 132% больше ($p<0,001$) чем у пациентов с простыми невусами и на 54,5% ($p<0,001$) чем у пациентов с диспластическими невусами.

Таким образом, исходя из вышесказанного мы видим, что прогрессивное нарастание активности неспецифических протеиназ на системном уровне наблюдается только у пациентов с диспластическими невусами и меланомой кожи, при этом у пациентов с простыми невусами данной динамики не выявляется.

Таблица 4.5 – Показатели состояния неспецифических протеиназ сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи

Группа	Показатель, М±m	
	ЭПА	ТПА
	мкМ/мл мин	
Контрольная группа, n=35	0,196±0,013	0,22±0,016
Пациенты с пигментными невусами, n=40	0,193±0,01	0,225±0,01
Пациенты с диспластическими невусами, n=57	0,263±0,01*,**	0,338±0,02 *,**
Пациенты с меланомой кожи, n=64	0,35±0,01*,**,***	0,522±0,015 *,**,***

Примечание: * $p<0,05$, по сравнению с контролем; ** $p<0,05$ по сравнению простым невусом, *** $p<0,05$ по сравнению с диспластическим невусом

Исследования ингибиторного потенциала неспецифических протеиназ сыворотки крови у пациентов контрольной группы и группы пациентов с простыми невусами также не выявили существенных различий между данными группами. α_1 -ингибиторы протеиназ сыворотки крови в контрольной группе была $29,3 \pm 1,26$ ИЕ/мл, а в группе с простыми невусами $29,3 \pm 1,02$ ИЕ/мл (при $t=0,001$; $p>0,5$). Уровень кислотостабильных ингибиторов сыворотки крови составил в группе контроля $7,8 \pm 0,14$ ИЕ/мл, а в группе с простыми невусами $7,5 \pm 0,2$ ИЕ/мл (при $t=1,4$; $p>0,25$). В то же время в группах пациентов с диспластическими невусами и меланомой кожи выявлены выраженные изменения протекторного действия ингибиторного потенциала.

Изучение антипротеазного потенциала сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи показали, что у пациентов с диспластическими невусами α_1 -ИП были уже на 47,6% ($p<0,001$) больше чем в группе контроля и в группе пациентов с простыми невусами (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Показатели состояния ингибиторов неспецифических протеиназ сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи

Группа	Показатель	
	M±m	
	α_1 -ингибиторы протеиназ	КСИ
	ИЕ/мл	
Контрольная группа, n=35	$29,3 \pm 1,26$	$7,8 \pm 0,14$
Пациенты с пигментными невусами, n=40	$29,3 \pm 1,02$	$7,5 \pm 0,2$
Пациенты с диспластическими невусами, n=57	$43,24 \pm 0,88^{*,**}$	$10,52 \pm 0,16^{*,**}$
Пациенты с меланомой кожи, n=64	$24,4 \pm 2,32^{*,**},***$	$4,81 \pm 0,24^{*,**},***$

Примечание: * $p<0,05$, по сравнению с контролем; ** $p<0,05$ по сравнению простым невусом, *** $p<0,05$ по сравнению с диспластическим невусом

Наблюдения за группой пациентов с меланомой кожи показали, что α_1 -ИП сыворотки крови наоборот снижались и была на 16,6% меньше чем в группе контроля и в группе с простыми невусами ($p < 0,05$) и на 43,5% чем у пациентов с меланомой кожи ($p < 0,001$).

Изучение активности кислотостабильных ингибиторов сыворотки крови показало, что у пациентов с простыми невусами данный показатель снизился по сравнению с контрольной группой на 4%, однако они были статистически недостоверны. У больных из группы с диспластическими невусами активность КСИ сыворотки крови была на 35% выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и на 40% чем группе с простыми невусами. У пациентов с меланомой кожи уровень КСИ снижался по сравнению с контролем на 38% ($p < 0,001$), по сравнению с группой с простым невусами на 36% ($p < 0,001$), а по сравнению с пациентами с диспластическими невусами на 54% ($p < 0,001$).

Таким образом, мы видим, что компенсаторное нарастание активности ингибиторов неспецифических протеиназ на системном уровне наблюдается только у пациентов с диспластическими невусами. При этом у пациентов с меланомой кожи происходит явное угнетение протекторного действия ингибиторов протеиназ.

Исходя из вышесказанного, мы установили, что у пациентов с диспластическими невусами и меланомой кожи развивается дисбаланс протеиназ-ингибиторной системы на системном уровне. Так, в группе пациентов с диспластическими невусами наблюдался рост неспецифических протеиназ ЭПА и ТПА на фоне компенсаторного увеличения их ингибиторов α_1 -ИП и КСИ по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с простыми невусами. Рост в крови ингибиторов неспецифических протеолитических ферментов свидетельствует об их усиленной секреции, которая, по сути, является адекватным ответом на повышенную активность неспецифических протеиназ. Приведенные данные позволяют прийти к заключению, что выявленные изменения компонентов протеиназ-ингибиторной системы крови при диспластических невусах в целом соответствуют развитию острофазной реакции,

соответствующей развитию воспалительного процесса. Видимо такая реакция со стороны неспецифических протеиназ и их ингибиторов в крови пациентов из группы с диспластическими невусами является ответной системной реакцией организма на развитие деструктивных процессов, которая направлена на предотвращение процессов малигнизации.

Однако развитие меланомы сопровождается формированием дисбаланса в протеиназ-ингибиторной системе сыворотки крови в сторону дефицита антипротеазного потенциала, на фоне роста протеолитической активности. В то же время у пациентов с меланомой кожи наблюдался более выраженный рост протеолитической активности по отношению к другим группам пациентов нашего исследования на фоне угнетения ингибиторной активности. Данный факт свидетельствует о том, что в процессе нарастания диспластических процессов в организме происходит декомпенсация протекторного действия ингибиторов неспецифических протеиназ и их способности подавлять нарастающие неопластические процессы при развитии меланомы.

4.6. Состояние протеиназ-ингибиторного потенциала супернатанта гомогената кожи у пациентов с невусами и меланомой кожи

Проведенными исследованиями нами были установлены следующие значения состояния неспецифической протеиназ-ингибиторной системы супернатанта гомогената кожи у пациентов составивших контрольную группу эластазоподобная активность составила $22,8 \pm 1,09$ мкМ/мг мин, трипсиноподобная активность $10,7 \pm 0,65$ мкМ/мг мин, антитриптическая активность $0,09 \pm 0,006$ ИЕ/мг, кислотостабильные ингибиторы $0,116 \pm 0,007$ ИЕ/мг.

Исследования состояния неспецифических протеиназ в супернатанте гомогената кожи у пациентов с различными невусами и меланомой кожи выявили (таблица 4.7), что эластазоподобная активность у пациентов с простыми невусами была на 11,4% ($p < 0,05$) выше, чем в группе контроля. У пациентов с диспластическими невусами ЭПА прогрессивно увеличивалась по сравнению с

контрольной группой и в зависимости от степени дисплазии невуса. Так, в группе с диспластическими невусами I степени дисплазии ЭПА была больше контроля на 23,8% ($p<0,001$), в группе с диспластическими невусами II степени дисплазии – на 31,% ($p<0,001$), а в группе с диспластическими невусами III степени дисплазии – на 36,7% ($p<0,001$). В группе, которую составили пациенты с меланомой кожи, ЭПА супернатанта гомогената кожи была выше на 59,8% ($p<0,001$) чем в контроле, на 43,4% ($p<0,001$), чем в группе с простыми невусами, на 29% ($p<0,001$) чем в группе с диспластическими невусами I степени, на 21,5% ($p<0,001$) по сравнению с группой с диспластическими невусами II степени и на 17% ($p<0,01$), чем у пациентов из группы с диспластическими невусами III степени.

Таблица 4.7 – Показатели состояния неспецифических протеиназ супернатанта гомогената кожи у пациентов с невусами и меланомой кожи

Группа		Показатель	
		M±m	
		ЭПА	ТПА
		мкМ/мг мин	
Контрольная группа, n=35		22,8±1,09	10,7±0,65
Пациенты с ПН, n=40		25,38±0,78*	12,93±0,51*
Пациенты с ДН, n=57	I степень, n=17	28,21±1,23*	14,7±0,93*
	II степень, n=22	29,98±1,43*	14,94±0,77*
	III степень, n=18	31,16±1,92*	16,5±0,98*
Пациенты с меланомой кожи, n=64		36,42±0,99*,**	18,2±0,77*,**

Примечание: * $p<0,05$, по сравнению с контролем; ** $p<0,05$ по сравнению простым невусом

Изучение уровня трипсиноподобных протеиназ в супернатанте гомогената кожи у пациентов с невусами и меланомой кожи выявили, что у пациентов с простыми невусами данный показатель был на 20,7% ($p<0,01$) выше, чем в группе контроля. У пациентов с диспластическими невусами ТПА также как и ЭПА прогрессивно увеличивалась по сравнению с контрольной группой и в

зависимости от степени дисплазии невуса. Так в группе с диспластическими невусами I степени ТПА была больше контроля на 37,3% ($p < 0,001$), в группе с диспластическими невусами II степени – на 39,5% ($p < 0,001$), а в группе с диспластическими невусами III степени – на 54% ($p < 0,001$). В группе, которую составили пациенты с меланомой кожи ТПА супернатанта гомогената кожи была выше на 69,8% ($p < 0,001$) чем в контроле, на 40,7% ($p < 0,001$) чем в группе с простыми невусами, на 23,7% ($p < 0,01$) чем в группе с диспластическими невусами I степени, на 21,7% ($p < 0,01$) по сравнению с группой с диспластическими невусами II степени и на 10%, чем у пациентов из группы с диспластическими невусами III степени.

Выраженное повышение активности местных неспецифических протеиназ в зависимости от степени дисплазии свидетельствует о повышении деструкции ткани и усиленном истощении компенсаторных механизмов организма при развитии неопластических процессов.

Наши исследования показали, что у пациентов с меланомой кожи наблюдается максимальное повышение активности местных эластазо- и трипсиноподобных протеиназ по сравнению с пациентами из группы контроля, что отражает степень деструктивных процессов, происходящих в организме при развитии опухоли. Но при этом, происходит прогрессирующее снижение активности данных протеиназ относительно пациентов из групп с различными невусами, что скорее всего связано со степенью выраженности диспластических процессов, происходящих в организме. При этом развитие меланомы приводит к максимальному увеличению активности местных неспецифических протеиназ кожи по сравнению с контрольной группой пациентом и минимальное по сравнению с пациентами с диспластическими невусами III степени.

Исследования состояния ингибиторов неспецифических протеиназ на местном уровне выявили (таблица 4.8), что антитриптическая активность в супернатанте гомогената кожи у пациентов с простыми невусами была на 17,6% ($p < 0,05$) выше, чем в группе контроля. У пациентов с диспластическими невусами АТА прогрессивно увеличивалась по сравнению с контрольной группой и в

зависимости от степени дисплазии. Так, в группе с диспластическими невусами I степени АТА была больше контроля на 35,4% ($p<0,01$), в группе с диспластическими невусами II степени – на 47,% ($p<0,001$), а в группе с диспластическими невусами III степени – на 53,4% ($p<0,001$). При этом в группе, которую составили пациенты с меланомой кожи АТА супернатанта гомогената кожи наоборот уменьшалась и была ниже на 7,3% чем в контроле, на 21,2% ($p<0,01$), чем в группе с простыми невусами, на 31,5% ($p<0,001$), чем в группе с диспластическими невусами I степени, на 37% ($p<0,001$) по сравнению с группой с диспластическими невусами II степени и на 39,6% ($p<0,01$), чем у пациентов из группы с диспластическими невусами III степени.

Таблица 4.8 –Показатели состояния ингибиторов неспецифических протеиназ супернатанта

Группа		Показатель	
		M±m	
		АТА	КСИ
		ИЕ/мг	
Контрольная группа, n=35		0,09±0,006	0,116±0,007
Пациенты с ПН, n=40		0,105±0,005*	0,129±0,01
Пациенты с ДН, n=57	I степень n=17	0,121±0,01*	0,132±0,01
	II степень n=22	0,132±0,01*	0,140±0,01*
	III степень n=18	0,137±0,01*	0,149±0,016*
Пациенты с меланомой кожи, n=64		0,083±0,005**	0,093±0,007*,**

Примечание: * $p<0,05$, по сравнению с контролем; ** $p<0,05$ по сравнению простым невусом

Изучение уровня активности кислотостабильных ингибиторов в супернатанте гомогената кожи у пациентов с невусами и меланомой кожи выявили, что у пациентов из группы с простыми невусами данный показатель был на 11,6% выше, чем в группе контроля. У пациентов с диспластическими

невусами КСИ также как и АТА прогрессивно увеличивались по сравнению с контрольной группой и в зависимости от степени дисплазии невуса. Так, в группе с диспластическими невусами I степени КСИ была больше контроля на 14%, в группе с диспластическими невусами II степени – на 20,8% ($p < 0,05$), а в группе с диспластическими невусами III степени – на 28,4% ($p < 0,05$). В группе, которую составили пациенты с меланомой кожи, уровень КСИ супернатанта гомогената кожи, наоборот, снижался на 20% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, на 28,2% ($p < 0,01$) относительно группы с простыми невусами, на 30% ($p < 0,01$) в сравнении с группой с диспластическими невусами I степени, на 33,7% ($p < 0,001$) по отношению к группе с диспластическими невусами II степени и на 37,6% ($p < 0,001$) относительно пациентов из группы с диспластическими невусами III степени.

Таким образом, развитие невусов приводит к прогрессирующему увеличению активности ингибиторов местных неспецифических протеиназ кожи по сравнению с контрольной группой пациентов. Максимальная ингибиторная активность наблюдалась в гомогенатах супернатантов кожи пациентов из группы с диспластическими невусами III степени, что свидетельствует о максимальном напряжении в протеиназ-ингибиторной системе. Возможно, развивающийся дисбаланс в системе протеаза-ингибитор при различных невусах на местном уровне т.е. в коже претерпевает волнообразные изменения: выраженное повышение активности эластазо- и трипсиноподобных протеиназ, происходящее во время развития дисплазии клеток, приводит к адекватному повышению активности их ингибиторов АТА и КСИ, что, в свою очередь, затем снижает процессы протеолиза и препятствует малигнизации.

Полученные в результате проведенного исследования данные показали, что у пациентов с меланомой кожи наблюдается угнетение местных ингибиторов неспецифических протеиназ (КСИ и АТА) по сравнению с пациентами из всех других групп наблюдения, что отражает максимальную степень неопластических процессов, происходящих в организме при развитии данного злокачественного процесса. При изучении динамики изменений ингибиторного потенциала кожи у

пациентов с меланомой происходит прогрессирующее снижение уровня КСИ и АТА по отношению к пациентам из групп с различными видами невусов, данный факт, скорее всего, связан со степенью выраженности диспластических и неопластических процессов, происходящих в организме. Видимо, угнетение протекторного действия ингибиторов неспецифических протеиназ при меланоме на местном уровне усиливает деструктивные процессы в тканях в участке локализации неоплазии, что и способствует процессам озлокачествления.

Таким образом, анализируя показатели, характеризующие состояние неспецифической протеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови и супернатанта гомогената кожи, установили, что при развитии диспластических невусов происходит повышение активности неспецифических протеиназ ЭПА и ТПА на фоне увеличения уравнивающих их повреждающее действие ингибиторов α_1 -ИП (в сыворотке) АТА (в кожном гомогенате) и КСИ как на местном, так и на системном уровне. Полученные данные свидетельствуют об активном участии протеиназ-ингибиторной системы в поддержании нормального функционирования организма в целом при развитии диспластических процессов. В то же время нами выявлено, что при развитии меланомы развивается выраженный дисбаланс протеиназ-ингибиторной системы, как на местном, так и на системном уровнях, который проявляется в виде прогрессирующего повышения неспецифических протеиназ на фоне угнетения защитного действия их ингибиторов, что способствует развитию неопластического процесса в организме. Следовательно, изучение активности протеиназ-ингибиторной системы является важным звеном в патогенезе как диспластических невусов так и меланомы, что позволяет более детально изучить механизмы их возникновения и развития и, следовательно, обозначить новые патогенетически обоснованные методы их диагностики и критерии эффективности проводимой терапии.

Существует тесная функциональная взаимосвязь между показателями систем протеолиза и гемостаза. Изучение и анализ нарушений гемостаза при

доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи может послужить определенным маркером в дифференциальной диагностике на ранней стадии развития опухоли. Для комплексно оценки основных показателей гемостаза у пациентов с ДН и МК были изучены показатели коагуляционной и антикоагуляционной систем. Установлено, что неопластический процесс сопровождается активацией коагуляционных факторов, что свидетельствует о повышенном риске тромбообразования, причем это все происходит на фоне снижения показателей антисвертывающей системы. Между показателями систем протеолиза и гемостаза установлена выраженная корреляционная взаимосвязь.

ГЛАВА 5

РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МК В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ И ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Результаты исследования качества жизни у пациентов с невусами и меланомой кожи их обсуждение

С целью выявления различий КЖ больных с ДН и МК нами проведен отдельный анализ их показателей, зафиксированных в каждой из выделенных групп до и после лечения. В группе больных с ДН между показателями КЖ до и после лечения наблюдались незначительные, но достигшие статистической значимости различия ($p < 0,001$, t-критерий Стьюдента) (рисунок 5.1).

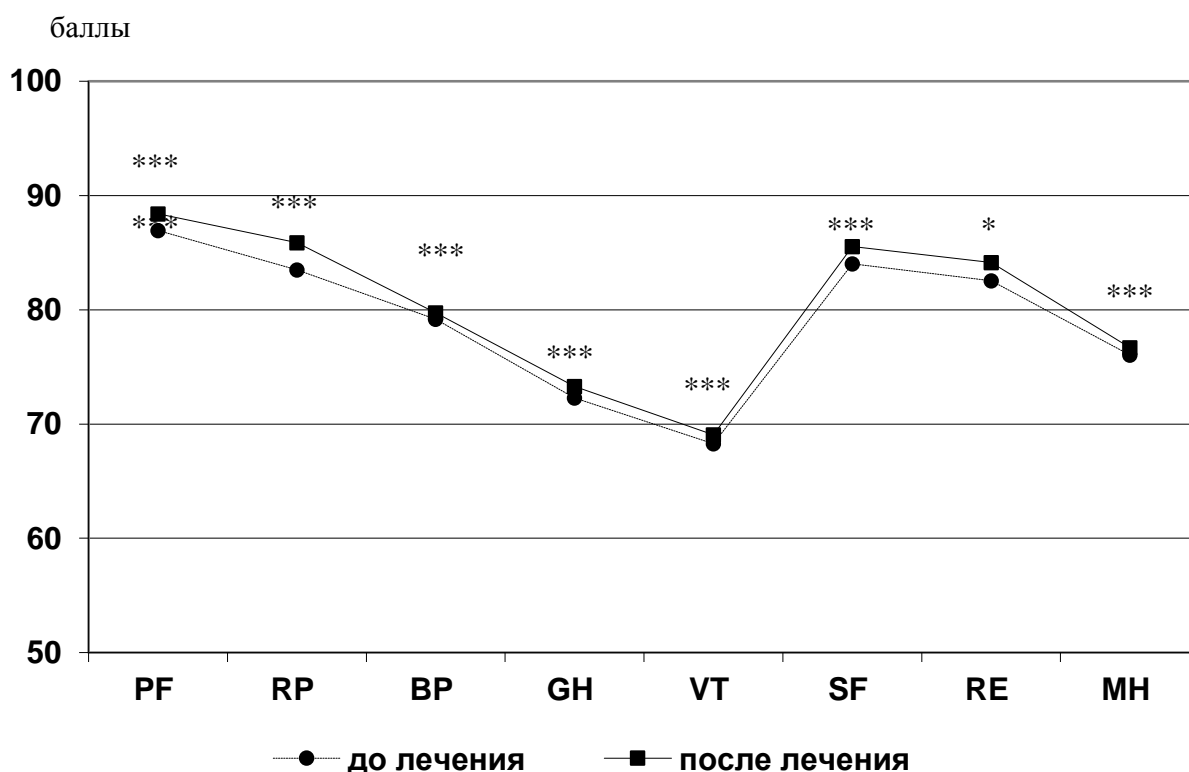


Рисунок 5.1 – Показатели качества жизни больных с ДН до и после операционного лечения. Примечание: *, **, *** - $p \leq 0,05$, 0,01, 0,001 соответственно.

Исключением явилось изменение по показателю «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», где уровень значимости составил ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента). Так, среднее значение показателя «физическое функционирование» до лечения составило $86,94 \pm 10,97$, после – $88,40 \pm 10,17$ балла. Среднее значение показателя «ролевое функционирование» до лечения составило $83,50 \pm 15,34$, после $85,88 \pm 15,22$ балла. Среднее значение показателя «интенсивность боли» до терапии было $79,16 \pm 12,88$, после – $79,73 \pm 12,66$ балла. Среднее значение показателя «общее здоровье» до лечения составило $72,29 \pm 11,54$, после него – $73,30 \pm 11,17$ балла. Среднее значение показателя «жизненная активность» до лечения было $68,27 \pm 11,54$, после терапии – $69,05 \pm 11,77$ балла. Среднее значение показателя «социальное функционирование» до и после лечения составило соответственно $84,01 \pm 17,42$ и $85,54 \pm 17,23$ баллов. Среднее значение показателя «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» на первом этапе составило $82,54 \pm 23,52$, на третьем – $84,12 \pm 22,53$ балла. Среднее значение показателя «психологическое здоровье» на соответствующих этапах исследования составило $76,03 \pm 14,37$ и $76,68 \pm 14,53$ баллов.

В группе больных с МК после проведенных лечебных мероприятий отмечалось значительное улучшение по всем составляющим КЖ (рисунок 5.2).

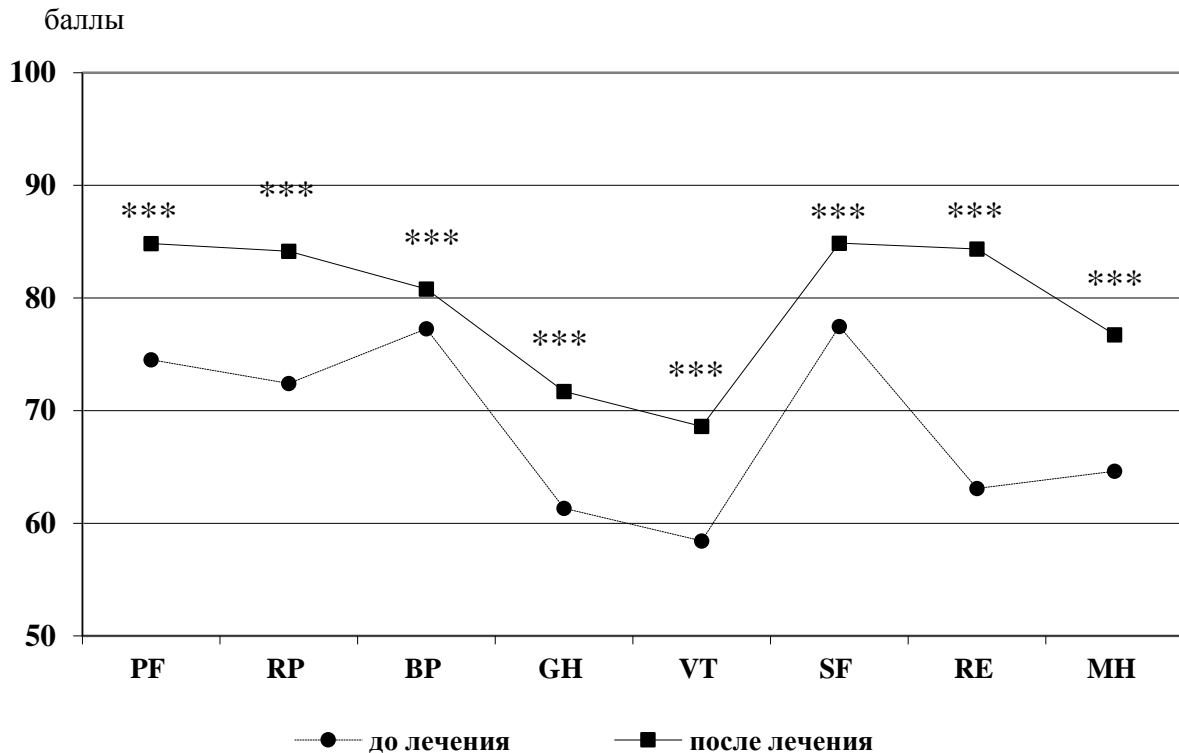


Рисунок 5.2 — Показатели качества жизни больных с меланомой кожи до и после операционного лечения. Примечание: *, **, *** - $p \leq 0,05$, $0,01$, $0,001$ соответственно.

Так, среднее значение показателя «физическое функционирование» до лечения составило $74,50 \pm 12,94$, после – $84,83 \pm 11,61$ балла. Среднее значение показателя «ролевое функционирование» до лечения составило $72,42 \pm 21,45$, после $71,71 \pm 17,11$ балла. Среднее значение показателя «интенсивность боли» до терапии было $77,27 \pm 11,52$, после – $80,79 \pm 9,98$ балла. Среднее значение показателя «общее здоровье» до лечения составило $61,34 \pm 15,21$, после него – $73,30 \pm 11,17$ балла. Среднее значение показателя «жизненная активность» до лечения было $58,44 \pm 12,61$, после терапии – $68,60 \pm 16,02$ балла. Среднее значение показателя «социальное функционирование» до и после лечения составило соответственно $77,48 \pm 14,26$ и $84,88 \pm 16,76$ баллов. Среднее значение показателя «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» на первом этапе составило $63,10 \pm 30,53$, после операции – $84,35 \pm 21,17$ балла. Среднее значение

показателя «психологическое здоровье» на соответствующих этапах исследования составило $64,63 \pm 13,15$ и $76,75 \pm 15,41$ баллов.

Подобная тенденция к росту всех показателей КЖ наблюдалась и в группе с ДН. Числовые изменения шкал обусловлены, по нашему мнению, снижением нозогенных тревожно-депрессивных реакций, связанных с исключением диагноза злокачественного заболевания. В связи с этим определяющее влияние на остальные показатели шкал оказали «ролевое эмоциональное функционирование» и «психическое здоровье».

Приведенные выше данные указывают на сравнительно низкий уровень показателей КЖ всех шкал опросника SF-36 у больных с МК в период до выполнения оперативных вмешательств, по сравнению с периодом после операции. Улучшение по показателю «физическое функционирование», по нашему мнению, обусловлено снятием «охранительного поведения» после операции и восстановительного периода, в связи, с чем самообслуживание и другие физические нагрузки стали доступны в большей степени. Качественное изменение показателя «ролевое функционирование», напрямую связано с предыдущим показателем, вследствие чего облегчилось выполнение повседневной работы. «Интенсивность боли» снизилась, причем в когорте больных МК болевые феномены, как таковые, не представлены в значительной (дискомфорт, зуд, жжение) мере и не несут ноцицептивного характера, а скорее психогенно обусловлены. Факт оперативного вмешательства и удаления, «устранения» источника психотравмы определяет увеличение показателей «общее состояние здоровья», «жизненная активность» с ощущением себя полным сил и энергии и позитивной оценкой перспектив лечения и выздоровления. Избавление от беспокоящего факта наличия злокачественного новообразования делает возможным облегчение социальной активности, в том числе, активность и желание общаться, этим, с нашей точки зрения, обусловлен рост по показателю «социальное функционирование». «Ролевое функционирование» один из самых чувствительных и показательных факторов в оценке КЖ больного. Негативное эмоциональное состояние до лечения, значительно осложняло выполнение

работы, иной деятельности, что нивелировалось после проведенной терапии. Надо сказать, что именно значительное увеличение по показателю «ролевое функционирование» определило и улучшение по описанным ранее показателям КЖ. Рост шкалы «психическое здоровье» обусловлен нормализацией настроения, дезактуализацией тревожно-депрессивных переживаний.

Важным компонентом целостного и дифференцированного подхода в психологическом сопровождении лечебного процесса является влияние СДФ на КЖ. Нами были установлены некоторые различия результатов показателей КЖ в зависимости от СДФ. Так, имеет значение возраст пациентов – у лиц молодого возраста после хирургического удаления новообразования показатели КЖ, в значительной степени, менялись в сторону улучшения по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста. Анализ полового фактора показал, что динамика нормализации показателей КЖ лучше у женщин, в сравнении с мужчинами. Также установлено, что у пациентов с высшим образованием имеет место более выраженная положительная динамика КЖ в сравнении с пациентами, имеющими среднее образование.

Таким образом, социально-демографические факторы оказывают влияние на эффект лечения (обуславливают различия в эффектах лечения). Показатели качества жизни больных с МК и ДН являются результатом взаимодействия нескольких внешних факторов (к примеру – принадлежность к одному из полов и возрастной категории). Показатели качества жизни больных с МК и ДН являются результатом взаимодействия внешних и внутренних факторов.

Несмотря на улучшение составляющих психического здоровья после операционного лечения, в обеих группах больных (особенно у пациентов с МК) числовые значения показателей остаются недостаточно высокими. Это говорит о необходимости психотерапевтических мероприятий в структуре комплексного лечения больных с МНК. Проведенные исследования позволяют рекомендовать методику оценки КЖ в качестве одного из ведущих критериев общего состояния больных с ДН и МК, а также использовать полученные данные для определения эффективности профилактических мероприятий. КЖ больных с ДН снижено в

меньшей степени, чем при МК. Однако именно в группе больных с ДН после лечения отмечены менее выраженные позитивные изменения показателей КЖ. Поэтому включение в число рутинных лечебных мероприятий психокоррекции и психотерапии может способствовать улучшению КЖ данной группы больных. Повышение точности оценки КЖ, по нашему мнению, предполагает отдельный анализ его физической и психической составляющих. С помощью SF-36 можно зарегистрировать и количественно оценить изменения КЖ у больных с ДН и МК на протяжении периода стационарного лечения, а также выделить составляющие, вносящие наиболее весомый вклад в обусловленные лечением изменения КЖ. Психотерапия с учетом индивидуально-психологических и социально-психологических особенностей личности больных с ДН и МК позволит улучшить качество лечебного процесса.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что КЖ больных с ДН и МК подлежит количественной оценке, методика SF-36 позволяет получить достоверные, воспроизводимые и сопоставимые результаты в исследованных категориях больных.

Таким образом, связанная с лечением незначительная позитивная динамика показателей КЖ больных ДН и более выраженная, но не приводящая к существенному улучшению – в категории с МК указывает на необходимость включения в лечебные мероприятия психологической коррекции и психотерапии (проведения рациональной и когнитивно-поведенческой терапии). В ходе психотерапевтического процесса необходимо учитывать индивидуально-психологические и социально-психологические особенности личности больных с ДН и МК. Результаты исследования показателей КЖ могут быть использованы для разработки программ лечения больных с ДН и МК и применены для оценки эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий.

5.2. Возможности повышения эффективности активного выявления меланомы кожи

При рассмотрении возможностей повышения эффективности специализированной онкологической помощи нужно учитывать географическое расположение региона, его климатические характеристики, проводить анализ эпидемиологических и демографических данных. При этом в условиях роста числа заболевших злокачественными новообразованиями именно поиск эффективных форм раннего, активного выявления больных среди различных контингентов населения имеет приоритетное значение.

Профилактика злокачественных опухолей предусматривает своевременное выявление и лечение предопухолевых заболеваний, правильно организованные мероприятия позволяют более рационально использовать диагностические методы и сократить до минимума предстоящее дорогостоящее лечение, применяемое при запущенных формах.

При разработке оптимальных организационных форм профилактики меланомы кожи основная задача заключается в диагностике предмеланомных состояний.

Для ранней диагностики меланомы не требуется сложных методик и дорогостоящих программ. Задачи, поставленные для улучшения оказания качества лечебной помощи, должны сводиться к сбору первичной медицинской информации, разработке простых и эффективных методов скрининга, позволяющих формировать группы риска на доклиническом уровне, а также разработке оптимальных и доступных диагностических методов.

Проводимое исследование преследовало цель выработать ряд фактических мероприятий по активному первичному выявлению больных меланомой и, прежде всего, определить критерии отбора для целенаправленного обследования.

На основании оценки клинического материала и, исходя из анализа групп больных пигментными невусами и меланомой, были определены симптомы

активизации и факторы риска. В качестве этапа вторичной профилактики меланомы установлены показания к удалению пигментных невусов.

Кроме этого, ретроспективное изучение анамнеза у больных меланомой было необходимо для информации врачей о наиболее типичных ошибках в диагностике и тактике.

Анализ различных диагностических методов помог отобрать наиболее информативные и простые в выполнении методы, которые можно использовать в диагностических центрах.

Итогом всей вышеуказанной схемы является формирование рекомендаций по активному выявлению меланомы на поликлиническом уровне.

Адекватная профилактика злокачественных новообразований кожи может быть осуществлена на основании выявления этиологических факторов.

При анализе ситуации по ранней диагностике меланомы мы столкнулись с определенными трудностями. Основная сложность заключалась в наличии организационного несоответствия между диагностическими и лечебными этапами. С целью ликвидации этого несоответствия необходимо было усовершенствовать систему доклинической уточняющей диагностики.

Конечно, основополагающим в ранней диагностике, основным и оправдавшим себя инструментом в борьбе с запущенностью меланомы служит проведение профилактических осмотров с дальнейшим углублённым обследованием. Результатом профилактических осмотров является не только обнаружение патологии на коже, но и формирование группы, подлежащей диспансерному наблюдению. Однако профилактическое обследование всего населения неоправданно из-за трудоемкости и дороговизны. Основные усилия должны быть направлены на массовое обследование населения с целью формирования групп риска, и не ограничиваться только выявлением онкопатологии.

Для активного выявления меланомы кожи среди различных контингентов населения необходимо исходить из известных факторов:

- любому злокачественному процессу предшествуют длительно существующие фоновые состояния;
- при хорошо организованной диспансеризации возможно как выявление злокачественных опухолей в начальной стадии, так и профилактическое лечение предопухолевого патологического процесса;
- констатация злокачественного новообразования в первой стадии или в стадии *in situ* обеспечивает надежное излечение больного.

При этом нельзя забывать, что локализация новообразований именно на коже облегчает раннее выявление. Профилактические осмотры необходимы для выявления любых образований на коже, а при констатации патологических очагов нужна постановка пациента на диспансерный учет.

В документах о профосмотрах следует указывать не только состояние кожи и число обнаруженных изменений, но и наличие изменений на ней любого порядка.

В результате нашего исследования мы пришли к выводу, что более целесообразным представляется создание единой схемы диспансерного обследования. При этом основная роль в осуществлении диспансеризации населения должна принадлежать амбулаторно-поликлиническому звену по месту первичного обращения больного за медицинской помощью.

С позиций ситуации по раннему выявлению меланомы ежегодную диспансеризацию также можно рассматривать как систему мероприятий, направленных на формирование групп повышенного риска, целенаправленного углубленного их обследования. В дальнейшем — проведение адекватных лечебных и профилактических мер или динамического наблюдения.

Основной сложностью при проведении диспансеризации является наличие организационного несоответствия между диагностическим и лечебным этапом, поскольку врач первого контакта, как правило, лично ставит диагноз и определяет объем обследования.

При определении оптимальных путей активной и ранней диагностики меланомы мы постоянно акцентировали внимание врачей на их умение ориентироваться в выявлении параметров риска.

Для более целенаправленного выполнения профилактических мероприятий определены главные наиболее часто встречающиеся факторы риска, число которых не очень велико. Это позволяет «не распылять» внимания врачей на запоминание множества параметров. Информация для установления более конкретных параметров получена в результате клинического обследования 262 больных меланомой.

Установлено, что чаще она была у женщин – 96 человек (36,6%), в возрасте старше 41 года (24%). Преимущественно (67%) меланома поражала людей, имеющих светлую кожу и волосы. У мужчин наиболее часто опухоль локализовалась на коже туловища (85,6%), а у женщин – на нижних конечностях (59,5%).

В результате исследования, мы полагаем, что особую опасность малигнизации представляют приобретенные пигментные невусы, локализующиеся на туловище, часто подвергающиеся солнечному облучению и травме, быстро начинающиеся увеличиваться в размерах. Такие факторы, как число пигментных образований на коже и их размер, не имеют большого значения.

Таким образом, после изучения анамнеза были выделены факторы, влияющие на риск развития меланомы:

- наличие доброкачественных пигментных образований с признаками выраженной активизации, локализующихся как на открытых участках тела, так и в области туловища и нижних конечностей;
- воздействие солнечной инсоляции, ультрафиолетовой радиации;
- травма пигментных образований;
- гормональный дисбаланс в организме;
- наследственность;
- женский пол;

- возраст старше 40 лет.

Еще одной установкой для врачей было то, что в процессе беседы с лицами, посещающими врача в поликлинике, помимо установления факторов риска необходимо задавать вопросы и о возможных признаках активизации пигментных образований:

- быстрое (в течение года) увеличение размеров очага;
- изменение пигментации;
- изменение поверхности и контуров очага.

Как показывает наша практика, именно знание вышеуказанных признаков позволит амбулаторно-поликлиническим врачам правильно решить тактические вопросы.

Мы считаем, что целесообразно проведение визуального обследования как можно более широкого контингента людей и выяснение параметров риска при собеседовании. В группе риска необходим осмотр дерматолога и онколога ежегодно, а при наличии двух и более факторов риска целевые дерматоонкоосмотры должны проводиться один раз в 3-6 месяцев.

Концепция диспансеризации требует ряда принципиальных подходов для выработки индивидуальной стратегии и тактики. Исходной точкой для начала диспансерного обследования является скрининг с целью активного выявления групп повышенного риска либо ранних форм заболевания. Уже на этапе скрининга должно начинаться формирование группы риска. Затем ситуация дифференцируется и уточняется при инструментально-лабораторном обследовании. При этом эффективность диспансеризации зависит от качества врачебного осмотра.

Решение задач профилактики меланомы, в первую очередь, состоит в организации раннего выявления заболевания силами медицинских работников общей лечебной сети. Главное звено в поиске — врач первого контакта. На него возлагаются функции организатора при формировании групп риска по меланоме и сроках наблюдения за лицами, входящими в данную группу.

Профилактический осмотр на выявление визуальных форм опухолей должны проводить врачи различных специальностей. При осмотре кожи и выявлении подозрительных изменений врач обязан направить больных на дальнейшее обследование к дерматоонкологу.

Конечно, надо иметь в виду, что выявление больных с меланомой и предмеланомными заболеваниями во многом зависит от профессиональной подготовки медицинских работников, так как внимание к проблеме меланомы кожи со стороны врачей недостаточно.

Казалось бы правила для врачей любой специальности хорошо известны. К ним относят: тщательный осмотр кожи; при констатации пигментного образования обязательная консультация онколога; дерматоскопическое исследование любых образований на коже; активная тактика при наличии признаков активизации. Однако именно эти достаточно простые истины и правила либо совсем незнакомы врачам, либо игнорируются.

Высокий процент врачебных ошибок объясняется во многом отсутствием у врачей поликлиник условий для должного сбора анамнеза, анализа особенностей жизни, труда, привычек, течения заболевания, так как выявление факторов риска требует определенного времени.

В результате анализа материала мы пришли к выводу, что проведение лечебно-профилактических мероприятий и динамическое наблюдение должны осуществлять участковые врачи и врачи-дерматологи в тесном взаимодействии с онкологом. Врачи должны быть онкологически грамотными и знать кратчайший путь направления больных на дообследование и лечение, так как хорошо известно, что сокращение сроков и многоэтапности в обследовании лиц с выявленной патологией также снижают процент запущенных форм.

Еще одним из способов профилактики является информация населения о тщательном наблюдении за кожей и имеющимися на ней образованиями и о необходимости обращения к врачу в случае любых изменений. Этому вопросу мы придаем большое значение, так как пропаганда самообследования помогает человеку не только ориентироваться в ситуации по наблюдению за собой, но и

позволяет максимально в короткий срок при необходимости обращаться непосредственно к онкологу. На кафедре кожно-венерических болезней ФГАОУ ВО «КФУ им.В.И. Вернадского» Медицинской академии им.С.И. Георгиевского в 2010 году разработана мультимедийная презентация по основным вопросам дерматоонкологии, правилам рационального приема солнечным ванн, технике самообследования всех новообразований кожи, предназначенная для населения разных социально-демографических категорий Республики Крым. Ежегодно в зимне-весенний период группа волонтеров (студенты старших курсов и врачи-интерны) проводит активную информационную пропаганду с использованием этой презентации в учебных заведениях и на предприятиях по утвержденному графику.

Таким образом, с целью оптимального подхода к ранней диагностике с 2010 года была разработана унифицированная схема, способствующая активному выявлению меланомы, которая разделена на два этапа.

На I этапе рекомендуются следующие мероприятия:

- повышение онкологической грамотности и профессиональной компетентности врачей-дерматовенерологов путем обучения на тематических циклах по дерматоонкологии;
- обязательный осмотр кожи врачами всех специальностей населения, обратившегося в медицинские учреждения с любыми жалобами;
- ежегодное участие врачей-дерматовенерологов в проекте «Евромеланома»;
- проведение онкологических осмотров не реже одного раза в год;
- диспансерное наблюдение и скрининг среди лиц, имеющих факторы риска, а также проживающих в экологически неблагоприятных районах;
- перед началом и во время периода высокой солнечной активности действенная информационная пропаганда среди населения о факторах риска возникновения МНК и правилах рационального приема солнечных ванн;
- обучение населения методике самообследования новообразований кожи.

При выявлении подозрительных пигментных образований на коже на II этапе:

- необходимость акцентирования внимания на симптомах активизации;
- обязательное использование дерматоскопии как метода дифференциальной диагностики МНК;
- мониторинг состояния доброкачественных меланоцитарных новообразований с помощью цифровой дерматоскопии в период 3-6-12 месяцев в зависимости от количества наблюдаемых признаков, что обеспечивает адекватное наблюдение за их биологическим поведением и развитием в динамике;
- применение активной тактики при наличии одного и более симптомов активизации;
- удаление пигментных образований с обязательным морфологическим исследованием в условиях онкологического учреждения.

Итак, в профилактике меланомы кожи основную роль играют такие организационные мероприятия, как:

- повышение дерматоонкологической грамотности врачей всех специальностей, которое возможно при их направлении на информационные тематические циклы по дерматоонкологии;
- проведение целевых профилактических осмотров кожных покровов для выявления и регистрации предшествующих меланоме изменений;
- учет и диспансеризация популяции риска;
- санитарно-просветительная работа, заключающаяся, в том числе, в обучении населения технике самообследования.

Предложенные мероприятия достаточно просты и легко выполнимы. Соблюдение такой системы позволяет уменьшить число запущенных форм МК.

Для улучшения ранней диагностики МК, целесообразно, чтобы любая профилактическая программа носила межведомственный характер и утверждалась на конкретной территории. Разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи (рисунок 5.3).

Предлагаемая схема может стать основой разработки долгосрочной регионарной программы мониторинга за состоянием здоровья населения.

Считаем, что четкая организация системы активного поиска может улучшить раннюю диагностику меланомы.

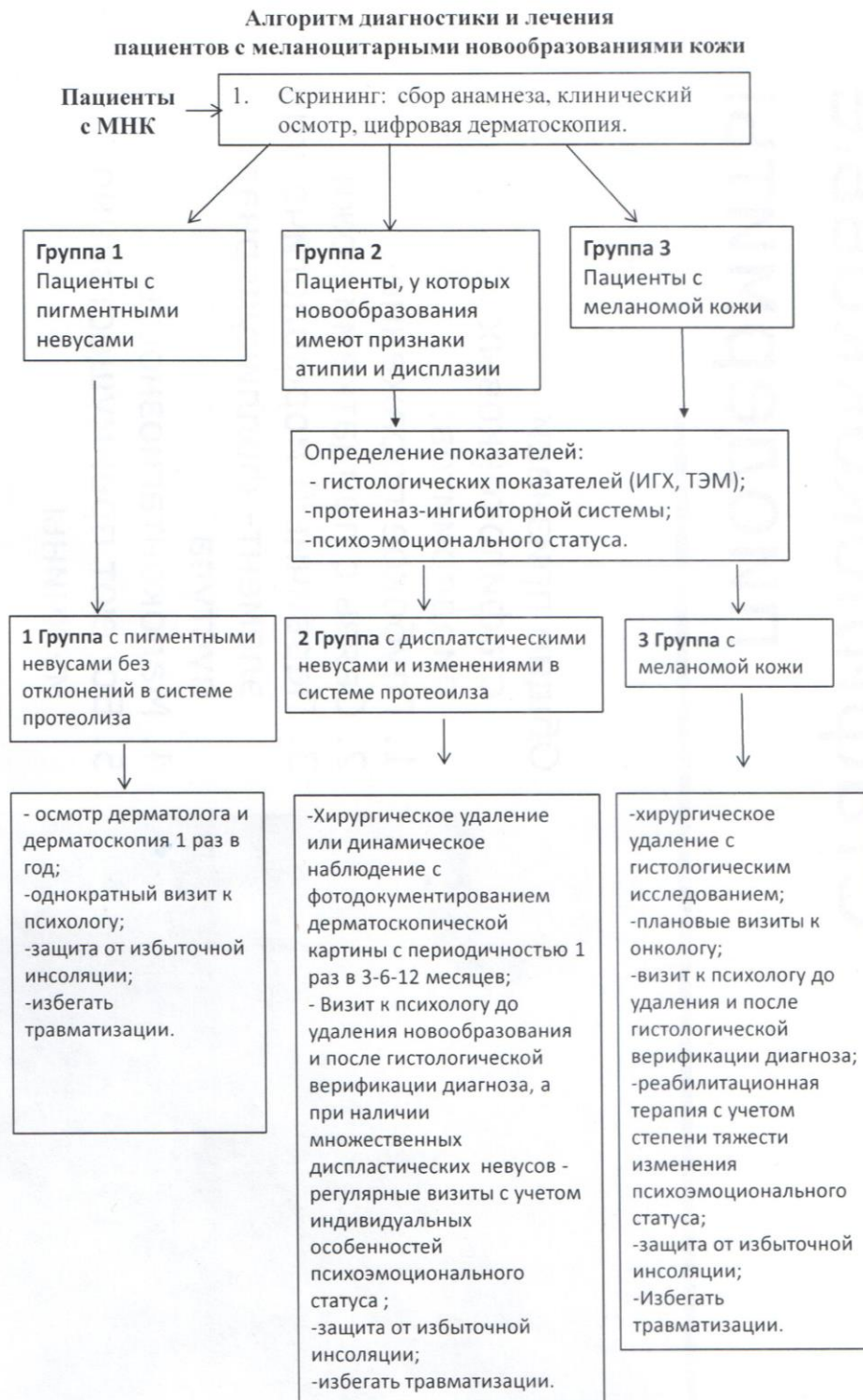


Рисунок 5.3—Алгоритм диагностики и лечения пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи.

С этой целью нами разработаны определенные мероприятия, предусматривающие, в частности, включение в учебный процесс лекций, практических занятий и семинаров по дерматоонкологии и переподготовку в медицинских вузах врачей лечебно-профилактической сети.

На кафедре кожно-венерических болезней ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского с 2010 года тематика по дерматоонкологии включена в учебный план цикла «Дерматовенерология» для студентов 4 курса на всех факультетах, а также в учебный план по специальности «Дерматовенерология» для врачей-интернов. Также с 2010 г. кафедра проводит цикл тематического усовершенствования (ТУ) «Актуальные вопросы дерматоонкологии» в объеме 72 часа (две учебных недели). За период с 2010 по 2014 гг. обучение на этом цикле успешно прошли 105 врачей-дерматовенерологов Республики Крым.

На первом занятии путем проведения тестового контроля выясняется уровень онкологических знаний и практических навыков. Результаты оценки показали неудовлетворительное владение врачами, как практическими навыками, так и хотя бы минимальными теоретическими знаниями.

Программа ТУ акцентирует внимание врачей на сведениях об этиологии, факторах риска, предопухолевых заболеваниях, клинических формах злокачественных новообразований кожи и основных способах диагностики. Занятия проводятся с использованием фотоматериалов, атласов, мультимедийных презентаций, отработкой алгоритмов визуальной и дерматоскопической оценки неблагоприятных признаков различных новообразований кожи. Кроме того, акцент делается на то, что окончательно диагностическая и лечебная тактика должна быть решена только в специализированном (дерматологическом или онкологическом) медицинском учреждении республиканского уровня. На заключительных занятиях обязательно проводится контрольное тестирование. Такой подход к постдипломному образованию врачей позволяет не только повысить эффективность их ежедневной практической работы, но и

сориентировать их на выявление визуальных форм злокачественных новообразований, что в конечном итоге и обеспечивает раннюю диагностику МК.

Мы обобщили опыт проведения подобных циклов за прошедшие 5 лет. Считаем, что результатом таких занятий является то, что существенно увеличилось число людей, направляемых на дополнительную консультацию к онкологу по поводу выявленных поликлиническими врачами изменений на коже. При профилактических осмотрах увеличилось количество выявленных пациентов с МК в РК: в 2005 г. – 27%, в 2009 г. – 28%, в 2013 и 2014 гг. по 35% ежегодно.

Еще одним подтверждением улучшения диагностики служат результаты гистологического исследования удаленных меланом. Обнадеживающие тенденции установлены в отношении выявляемости по стадиям опухолевого процесса. Если в 2005 и 2009 гг. в запущенных стадиях (III- IV) выявляемость составила 32% пациентов и 68% на ранних (I- II) стадиях заболевания, то ситуация значительно изменилась с 2012 г., когда 95% выявленных пациентов имели (I и II) стадии и лишь только у 5% была (III- IV) стадии, в 2013 г. эта тенденция подтвердилась – соответственно 92% и 8% и закрепилась в 2014 г. – 94% выявлено на ранних стадиях и 6% на поздних стадиях. Такое улучшение диагностики объясняем тем, что врачи амбулаторно-поликлинического звена, получив необходимые теоретические знания и практические навыки стали более тщательно осматривать больных, выявлять неблагоприятные признаки развития новообразований кожи.

Следовательно, для снижения числа больных с запущенной формой меланомы имеются вполне реальные пути.

Следствием изучения заболеваемости, причин запущенности явилось создание схемы, в которую входит не только клиническое изучение особенностей пигментных опухолей (как доброкачественных, так и злокачественных), но и применение наиболее легко внедряемых в практику и высоко достоверных диагностических методов. Конечным итогом создаваемой схемы должно явиться улучшение ранней диагностики меланомы.

5.3. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с МНК

В настоящее время меланома кожи зарекомендовала себя как болезнь с непредсказуемым и бурным течением. Исследования последних лет опровергли эту догму. Так, например, оказалось, что больные с локальной меланомой кожи имеют шансы стойкого излечения в широком диапазоне (от 40 до 90%). Прогноз заболевания при этом, прежде всего, зависит от клинико-морфологических характеристик опухоли, микростадии процесса, а также от адекватного лечения [12, 15, 26]. Долгие годы считалось, что радикальной может быть лишь операция широкого иссечения с захватом неизменной на вид кожи на 3-5 см от видимого края опухоли.

За последние 10-15 лет в хирургической онкологии наметилась четкая тенденция уменьшения объемов удаляемых тканей при некоторых опухолях. Применяемое до недавнего времени рутинно широкое иссечение первичного очага меланомы кожи стало постепенно вытесняться экономными операциями. Внедрению таких подходов способствовали два главных обстоятельства. Во-первых, было установлено, что местное рецидивирование нехарактерно для меланомы кожи и основную проблему в лечении заболевания составляют регионарные и отдаленные метастазы. Во-вторых, были проведены широкомасштабные клинические исследования, позволившие убедиться в приемлемости внедрения методов консервативной хирургии при наличии адекватных показаний [26, 29, 42, 44].

В настоящее время становится ясным, что значительно улучшить результаты лечения можно двумя способами. Один из них заключается в разработке и внедрении в клинику новых дорогостоящих методов лечения пациентов. Второй – должен быть направлен на улучшение показателей ранней диагностики первичной меланомы кожи.

При выявлении меланомы *in situ* у молодых пациентов общая 5-летняя выживаемость превышает 90%. При инвазии опухоли в глубже лежащие ткани 5-летняя выживаемость составляет 65%, а при наличии метастазов в лимфатические

узлы – всего 15%. Поэтому особое внимание в последние годы уделяется разработке и внедрению методов, улучшающих раннюю диагностику меланомы кожи [15, 29, 42].

Вероятность излечения МК, близкая к 100%, возможна только в том случае, если диагноз установлен, когда опухолевые клетки находятся в пределах эпидермиса над базальной мембраной. Согласно системе стадирования пациентов меланомой кожи, предложенной в 2002 г. American Joint Committee on Cancer (AJCC), это состояние соответствует меланоме *in situ* и является неинвазивной опухолью с I уровнем инвазии по Кларку (Clark). При наличии инвазии опухоли в сосочковый слой дермы и отсутствии изъязвления 10-летняя выживаемость после хирургического лечения составляет уже 87,9%. Это состояние соответствует $T_{IA}N_0M_0$, IA стадия – меланома толщиной по Бреслоу (Breslow) до 1,0 мм с уровнем инвазии II или III и отсутствием изъязвления. Далее, с увеличением толщины и глубины инвазии опухоли, развитием ulcerации, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и появлением отдаленных метастазов, прогноз для жизни больного резко ухудшается [220, 222, 232].

В мировой литературе ведется широкое обсуждение вероятных стандартов терапии меланомы кожи как непосредственно в отношении первичной опухоли (экономное или широкое иссечение, комбинированная терапия) и методов регионарного контроля (наблюдение, профилактическая лимфодиссекция, лучевая терапия и т.д.). Дискутабельность вопроса объема лечения меланомы кожи поддерживается противоречивыми данными об эффективности различных методов терапии, которые получены в отечественных и зарубежных исследованиях различного уровня. Основными причинами таких разногласий являются биологические свойства меланомы кожи, а также функциональные и анатомические особенности органа, в котором развивается болезнь. Эти факторы обуславливают способность опухоли к раннему метастазированию, выраженной резистентности к консервативным методам лечения, таким как лучевая и лекарственная терапия.

В нашем исследовании прослежены 409 больных, которые получили хирургическое лечение в ГБУЗ Республики Крым «Крымский Республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова» с 2010 по 2014 гг. При анализе материала были сформированы 3 группы больных, подлежащих либо стандартному широкому, либо щадящему экономному иссечению новообразования. У них были изучены показатели выживаемости, частота местного и системного рецидива, а также определено влияние объема операции на биологические свойства новообразования.

В первую группу вошли 147 пациентов, из которых у 19 были простые пигментные невусы и у 128 – диспластические невусы с I-III степенью дисплазии. Вторую группу составили 118 больных с меланомой в стадии *in situ* и IA. В третью группу вошли 144 больных с меланомой кожи в стадиях IB, IIA, IIB, IIC. У всех пациентов диагноз был подтвержден путем сопоставления данных клинических, дерматоскопических и морфологических исследований. В 1-й и 2-й группах было проведено экономное иссечение (20 ± 5 мм), а в третьей группе было проведено широкое иссечение (35 ± 5 мм).

Был проведен анализ клинико-морфологических параметров у 262 больных МК.

1. Толщина первичной опухоли по Бреслоу (таблица 5.1).

Таблица 5.1. показывает, что большинство пациентов имели толщину опухоли до 1 мм – 118 (45,0%). У 28 (10,6%) пациентов толщина составляла от 1,1 до 2,0 мм, у 85 (32,5%) – от 2,1 до 4,0 мм и у 31 (11,9%) – 4,1-5,0 мм.

Таблица 5.1 — Распределение больных с меланомой кожи по толщине первичной опухоли по Бреслоу

Толщина первичной опухоли по Бреслоу, мм				Итого
До 1	1,1-2,0	2,1-4,0	4,1-5,0	
118(45,0%)	28 (10,6%)	85 (32,5%)	31(11,9%)	262 (100,0%)

2. Уровень инвазии по Кларку (таблица 5.2)

Среди всей популяции чаще встречались первичные МК с поверхностным уровнем инвазии, что соответствовало I (45,0%) и II (12,6%), что составляет более 50% от общего количества пациентов. У остальных пациентов меланома проросла в глубокие слои дермы, что соответствовало III (21,4%), IV (9,2%), V (11,8%) уровням.

Таблица 5.2 –Распределение больных с меланомой кожи по глубине инвазии первичной опухоли по Кларку

Глубина инвазии опухоли по Кларку, мм					Итого
I уровень	II уровень	III уровень	IV уровень	V уровень	
118 (45,0%)	33 (12,6%)	56 (21,4%)	24 (9,2%)	31 (11,8%)	262 (100,0%)

3. Изъязвление эпидермиса над первичной опухолью

Этот признак отражает биологическую агрессивность опухоли (таблица 5.3).

У 27 пациентов (10,3%) имело место изъязвление, что говорит о поздней диагностике заболевания, в то время как у 235 (89,7%) изъязвление отсутствовало.

Таблица 5.3–Распределение больных с меланомой кожи по наличию или отсутствию изъязвления эпидермиса

Изъязвление имело место	Изъязвление отсутствовало	Итого
27 (10,3%)	235 (89,7%)	262 (100,0%)

4. Распределение больных с меланомой кожи по критерию «Т» из системы TNM и по стадиям в соответствии с классификацией AJSC (таблица 5.4, 5.5)

Чаще всего критерий «Т» соответствовал Т1а – у 106 больных (40,6%), при этом Тis имел место у 6 (2,3%) больных. Соответственно, чаще всего, заболевание диагностировалось в IA стадии – у 106 больных (40,6%).

Таблица 5.4–Распределение больных с меланомой кожи по критерию «Т» из системы TNM (7-е издание, 2011 г.)

Tis	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b	Итого
6 (2,3%)	106 (40,6%)	9 (3,3%)	20 (7,5%)	5 (2,0%)	77 (29,4%)	8 (3,1%)	26 (9,8%)	5 (2,0%)	262 (100.0%)

Таблица 5.5–Распределение больных с меланомой кожи по стадиям в соответствии с классификацией AJSC 7-е издание, 2011 г.)

0	IA	IB	IIA	IIB	III	Итого
6 (2,3%)	106 (40,6%)	29 (11,0%)	82 (31,3%)	34 (12,9%)	5 (1,9%)	262 (100,0%)

5. Оценка результатов лечения (таблица 5.6) показала, что в период наблюдения (2010-2015 гг.) во всех трех группах после проведенного лечения летальных случаев зарегистрировано не было. Пациенты 1-й и 2-й групп с периодичностью один раз в шесть или двенадцать месяцев приходят на плановый прием к врачу, при этом состояние кожи в месте удаления новообразований без патологических изменений, новых новообразований не выявлено, психо-эмоциональный статус без патологических изменений. У пациентов 3-й группы, не смотря на проведенное широкое иссечение новообразования, имел место рецидив болезни, у 86 пациентов (59,7%), а безрецидивная выживаемость наблюдалась у 58 пациентов (40,3%). Чаще всего первым признаком

прогрессирования болезни являлось обнаружение отдаленных метастазов – у 37 больных (25,7%), которые обнаруживались в печени, легких и коже. Метастазы в регионарные лимфоузлы обнаружены у 32 пациентов (22,2%), чаще всего поражались подмышечные и паховые лимфоузлы. Местный рецидив зарегистрирован у 17 больных (11,8%).

Таблица 5.6– Распределение пациентов в зависимости от тактики и лечения

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	простые и диспластические невусы, n=147	меланома Tis и IA, n=118	меланома IB, IIA, IIB, IIC, n=144
иссечение	экономное	экономное	широкое
метастазы в регионарные лимфоузлы	-	-	32 (22,2%)
отдаленные метастазы	-	-	37 (25,7%)
местный рецидив	-	-	17 (11,8%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что экономное иссечение является эффективной и безопасной операцией при ДН и ранних формах МК. В настоящее время в арсенале практикующего врача нет средств системного лечения МК с доказанной клинической эффективностью. Контингент больных МК характеризуется относительно молодым средним возрастом пациентов и, вследствие этого, самым большим количеством лет жизни, теряемых ими в сравнении с другими злокачественными опухолями, эффективное лечение данного заболевания приобретает большое социальное значение. На сегодняшний день сохраняет свою актуальность тезис о целесообразности максимально раннего выявления МК для эффективного последующего лечения. Оптимальным направлением является поэтапное проведение клинических, дерматоскопических и морфологических исследований с целью раннего выявления МК и других меланомоопасных новообразований. Доступность, относительная простота и практичность оценки прогностических факторов позволяют с успехом

использовать их в повседневной клинической практике с целью индивидуализации лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланома кожи остается одной из наиболее актуальных проблем в современной дерматоонкологии, поскольку именно эта опухоль имеет достаточно агрессивное течение и является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи [38, 44, 258, 351]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости населения меланомой в мире составляет около 5% и считается одним из самых высоких злокачественных новообразований всех локализаций, уступая только раку легкого [145, 266]. В Российской Федерации заболеваемость меланомой кожи в период с 2005 по 2014 гг. увеличилась с 3,5 до 4 случаев на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составил 1,99%, а общий прирост заболеваемости 21,81% [53, 75, 145]. Примечательно, что показатели заболеваемости продолжают увеличиваться среди населения как европеоидной расы, так и среди остальных рас [284].

Известно, что своевременная ранняя диагностика меланомы и адекватное ее лечение позволяет добиться стойкого излечения у 90% больных. Несмотря на то, что меланома кожи является опухолью визуальной локализации, более трети больных обращаются к врачам на поздних стадиях заболевания [6, 26, 29, 43].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в РФ существуют проблемы и одновременно есть резервы по диагностике и лечению больных меланомой кожи. Поэтому поиски новых и совершенствование существующих методов необходимы для решения насущных вопросов своевременной диагностики и эффективного лечения больных меланомой кожи.

По мнению многих исследователей, результаты лечения больных меланомой кожи возможно улучшить путем усовершенствования методов диагностики пигментных опухолей и прогнозирования течения заболевания [15, 19, 42, 86].

В профилактике меланомы большое значение имеет своевременное выявление предмеланомных поражений кожи, основные из которых - так называемые диспластические меланоцитарные невусы, представляющие собой атипические варианты обычных меланоцитарных невусов с явлениями внутриэпидермальной дисплазии [40, 41, 84]. Отсутствие совершенных подходов и неопределенность специалистов в вопросах по диагностике больных меланомой кожи на различных этапах течения опухолевого процесса обусловили проведение данного исследования.

Диссертационная работа основывается на результатах обследования и лечения 409 пациентов (260 женщин, 149 мужчин) в ГБУЗ Республики Крым «Крымский Республиканский онкологический клинический диспансер им.В.М.Ефетова». В группе из 409 пациентов, возраст колебался от 16 до 85 лет и в среднем составил $45,47 \pm 21,81$ лет. Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев.

Географические и региональные особенности оказывают значительное влияние на показатели заболеваемости меланомой кожи. А комплексная оценка эпидемиологических показателей меланомы кожи и их мониторинг являются базовым материалом для разработки региональных и общегосударственных программ по снижению онкозаболеваемости [16, 51].

На первом этапе исследования был проведен анализ эпидемиологических аспектов и организации раннего выявления больных меланомой кожи в Республике Крым за 2005-2014 гг. Результаты изучения состояния заболеваемости злокачественными МНК (на 100 тыс.населения) Республики Крым показали, что ежегодно в течение 2005-2014 гг. регистрировалось от 55,7 (2005 г.) до 70,4 (2014 г.) новых случаев. В течение всего анализируемого периода, злокачественные МНК в структуре онкологической заболеваемости населения Республики Крым занимали первое ранговое место. Заболеваемость меланомой кожи в Республике Крым также сохраняет статистическую тенденцию роста: в 2005 г. –7,5; 2009 г. — 7,7; в 2012 и 2013 гг. показатель составил 9,1 и 8,2 в 2014 г. Общий прирост показателя заболеваемости меланомой кожи женского населения Республики

Крым составил 82%, а мужского населения – 52%. Результаты анализа возрастной структуры впервые зарегистрированных больных меланомой кожи за 10 лет, в Республике Крым показали высокий удельный вес лиц трудоспособного возраста (47%), при этом в детском и подростковом возрасте (0-17 лет) – 1,5%.

С целью определения современного состояния организации раннего выявления меланомы кожи на модели Республики Крым было проведено изучение показателей стадийной структуры впервые выявленных больных и их активного выявления на всех видах профилактических осмотров. Результаты выявленияTM на профилактических осмотрах показали наличие, пусть и минимальной, но положительной динамики. Так, если в 2005 г. при профилактических осмотрах было выявлено 27% пациентов, а в 2009 г. – 28% (средний показатель за 2005-2009 гг. 28,2%), то уже в 2010 г. это было 37%), и 35% в 2014 г. (средний показатель за 2010-2014 гг. 32,2%, +4%).

Несвоевременная и поздняя диагностика меланомы кожи стала причиной смертности у значительного контингента больных, в том числе в течение первого года после установления диагноза. Данные ежегодного показателя первогодичной летальности больных меланомой кожи являются крайне нестабильными: 1,70% в 2006 г., 17,40% – в 2008 г., в 2012 г. – 4,60% и 12,80% в 2014 г. Динамика показателя смертности в целом отрицательная: в 2005 г. – 2,7; в 2009 г. – 3,1; в 2014 г. – 3,5. За десятилетний период показатель смертности увеличился на 26%.

В результате проведенного исследования установлено, что современная онкоэпидемиологическая ситуация в Республике Крым в 2005-2014 гг. характеризуется прогредиентным ростом заболеваемости населения меланомой кожи, увеличением доли злокачественных новообразований кожи в структуре общей онкологической заболеваемости, высоким удельным весом меланомы кожи среди всех МНК. Возрастная структура характеризуется высоким удельным весом лиц трудоспособного возраста, появлением случаев меланомы кожи у детей и подростков, сохранением отрицательной динамики по показателям первогодичной летальности, смертности и пятилетней выживаемости. Ранняя диагностика меланомы кожи в Республике Крым характеризуется высоким уровнем выявления

пациентов на поздних (III-IV) стадиях болезни и низкой эффективностью результатов профилактических осмотров.

Дерматоскопическое исследование, как эффективный метод неинвазивной диагностики, было проведено для диагностики 1254 различных новообразований кожи у 409 больных. При сопоставлении данных комплексной дерматоскопии и морфологического исследования были выявлены диагностические критерии, которые могут быть использованы для проведения дифференциальной диагностики на этапе обследования пациентов с подозрением на меланому кожи.

В представленной группе пациентов дерматоскопическое исследование являлось основным этапом диагностики. Нами были использованы 2 известных дифференциально-диагностических алгоритма:

- 1) Pattern analysis (Pehamberger H et al., 1987) [320].
- 2) дерматоскопическое правило ABCD (Stolz W et al., 1994) [345].

В связи с отсутствием четких клинических дифференциально-диагностических критериев отличия ДН от ранних форм МК в настоящее время в дерматоонкологии широко используется метод дерматоскопии. В нашем исследовании для этих целей были использованы возможности цифровой дерматоскопии. Данные, полученные при дерматоскопии, были сопоставлены с результатами морфологического исследования операционных препаратов.

У 107 пациентов было подтверждено наличие 128 меланоцитарных новообразований с признаками дисплазии I-III степени. На основании заархивированных данных цифровой дерматоскопии и гистологического исследования операционных препаратов, при анализе 128 случаев ДН были определены характерные признаки: асимметрия пигментации (2-3 цвета) (100%); асимметрия структуры (100%); нерегулярный край без резкого обрыва границ (100%); атипичная пигментированная сеть (97%); наличие черных точек и глобул с равномерным и неравномерным распределением (63%); наличие полос и клякс (54%); центральная и эксцентричная гиперпигментация (39%); центральная и эксцентричная гипопигментация (25%).

Таки образом, при проведении сопоставления дерматоскопических признаков с морфологической картиной диспластических невусов нами были установлены характерные признаки ДН, которые позволяют определить наличие ДН. Однако только морфологическое исследование позволяет установить степень дисплазии ДН.

Для сравнительной оценки эффективности клинической и дерматоскопической диагностики МК было обследовано 262 больных первичной МК, подтвержденной при гистологическом исследовании операционного материала. Приоритетной задачей нашего исследования было определение дерматоскопических признаков при ранних формах МК, что и было проанализировано путем сопоставления заархивированных данных цифровой дерматоскопии, подтвержденных морфологическим исследованием.

При дерматоскопии 118 случаев ранних форм МК (меланома *in situ* и тонкая инвазивная меланома толщиной до 1,0 мм по Бреслоу) так же были определены характерные признаки: полихромность (3-4 цвета) (98%); асимметрия пигментации (98%); атипичная сеть (85%); асимметричные пигментные глобулы и точки (61%); резкий обрыв границы (36%); эксцентричная гомогенная гиперпигментация (26%); эксцентричная гомогенная гипопигментация (22%); бело-голубая вуаль (7%); структуры регресса (5%).

Таким образом, метод дерматоскопии показал свою диагностическую ценность в этапной диагностике МНК. Выявленные дерматоскопические признаки могут быть использованы для достоверной диагностики доброкачественных МНК, диспластических невусов и ранней диагностики МК. Также дерматоскопия является эффективным способом мониторинга состояния и динамического наблюдения за новообразованиями, относящимися к группе риска развития МК. Использование и архивирование макрофотографий новообразования и дерматоскопических фотографий позволяет проводить динамическое наблюдение за биологическим развитием потенциально опасных новообразований. Данные дерматоскопического анализа во многом определяют

лечебную тактику и позволяют прогнозировать течение и исход разнообразных вариантов МНК.

Дифференциальная диагностика ряда атипичных меланоцитарных новообразований чрезвычайно сложна, а патоморфология меланоцитарных опухолей признается самым трудным разделом патологической анатомии. В настоящее время не существует единства взглядов по поводу гистологической диагностики злокачественной меланомы, а также различных типов невусов. Как и не существует гистохимических и иммуногистохимических маркеров, позволяющих однозначно дифференцировать доброкачественные и злокачественные меланоцитарные новообразования [130, 131, 133]. Нами была проведена комплексная этапная оценка морфометрических (гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических) показателей путем анализа образцов кожи, с ДН I-III степени дисплазии и меланомы кожи с уровнем инвазии Clark I.

Во всех наблюдениях ДН имелись характерные признаки атипичной меланоцитарной дисплазии различной степени выраженности (от лентигозной меланоцитарной дисплазии легкой I-II степени до тяжелой III степени). Атипичные невусы с дисплазией различной степени выраженности характеризуются наличием гнезд и/или единичных меланоцитов с выраженным полиморфизмом и ядерной атипией; количество атипичных клеток увеличивается параллельно с расширением распространенности их в эпителиальном пласте; субэпидермально определяется десмопластическая реакция стромы и воспалительный лимфоцитарный инфильтрат, степень выраженности которого уменьшается при дисплазии высокой степени.

При микроскопическом исследовании препаратов меланомы нами были выявлены типичные изменения, достаточно описанные в научно-практической литературе [7, 13].

Гистологический анализ 118 случаев меланомы кожи Clark I показал, что ранние формы меланомы имели преимущественно только радиальную стадию роста. Поверхностно распространяющаяся меланома определялась у 89 пациентов

(75%). Узловая меланома диагностирована только у 21 пациента (18%>). Реже всего встречалась лентиго-меланома — только в 8 случаях (6,8%), что в 11 раз меньше, чем поверхностно распространяющаяся меланома.

Среди всех выявленных нами диагностических признаков меланомы отмечались различные гистологические признаки, которые чаще всего сочетались в разных вариациях. В 118 случаях (100%) в той или иной степени имелась инфильтрация лимфоцитами, которая в 93 случаях (79%) располагалась лентовидно и в остальных случаях образовывала розетки вокруг меланоцитарных клеток. Отмечено неравномерное утолщение эпидермиса определено в 101 случае (86%), гиперкератоз в 26 случаях (22%), в 61 случае (52%): имело место сглаживание акантолитических выростов. В 73 случаях (62%) имело место педжетоидное расположение меланоцитов над базальной мембраной, в 51 случае (43%) меланоциты распространялись вплоть до рогового слоя эпидермиса.

Расположение меланоцитов в виде кластеров с образованием интраэпидермальных гнезд отмечалось в 22 случаях (19%), имела место инфильтрация меланоцитами базальной мембраны в 12 случаях (10%) и в 68 случаях (58%) меланоцитарные клетки распространялись вдоль поверхностных волосяных фолликулов. Меланоцитарные клетки преимущественно (99 случаев, 84%) имели однообразную мономорфную форму, в цитоплазме клеток определялся пылевидный пигмент. Необходимо подчеркнуть, что в 114 случаях (97%) ядра клеток были гиперхромны с наличием митозов и признаками атипии различной степени выраженности. Отличительной особенностью гистологических признаков различных форм меланом кожи в Крымском регионе является высокая митотическая активность и ядерный атипизм, наличие меланоцитарных клеток в эпидермисе с их педжетоидным расположением, лимфоцитарная инфильтрация в подавляющем большинстве случаев.

Для детализации процессов митотической активности, степени реактивного воспаления, определения фенотипа и дальнейшего прогноза ранних форм меланомы кожи необходимо проведение исследований с использованием иммуногистохимического и электронномикроскопического методов.

Анализ иммуногистохимических реакций с маркерами апоптоза p53, bcl-2 и пролиферации – Ki-67 в диспластических невусах показал, что наименьший уровень апоптотического белка p53 в ядрах меланоцитов наблюдался при ДН I степени и составил $11,6 \pm 0,7\%$. Наибольший – при ДН III степени – $37,3 \pm 0,8\%$. Цитоплазматическая и мембранная экспрессия bcl-2 также усиливалась в зависимости от степени дисплазии меланоцитов. При I степени позитивная реакция отмечалась в основном в гнездах меланоцитов и имела слабую интенсивность окраски, уровень экспрессии Bcl-2 составил $9,4 \pm 0,4\%$. При ДН II степени экспрессия определялась также в гнездах меланоцитов с более интенсивной окраской и составила $10,2 \pm 0,7\%$. Наиболее выраженная позитивная реакция к bcl-2 обнаруживалась в $23,4 \pm 0,7\%$ среди меланоцитов ДН III степени, которая локализовалась диффузно и рассеянно в патологическом очаге. В зависимости от степени диспластического невуса увеличивалась пролиферативная активность меланоцитов. При ДН I степени пролиферативная активность меланоцитов оценивалась как очень слабая, так как экспрессия внутриядерного белка Ki-67 обнаруживалась только в единичных клетках ($1,1 \pm 0,6\%$), $4,87 \pm 0,8\%$ при II степени и $7,63 \pm 2,7\%$ – при III степени. При ИГХ исследовании в препаратах с диагностированной поверхностно распространяющейся меланомой кожи с уровнем Clark-I экспрессия p53 определялась в $43,8 \pm 0,8\%$ опухолевых клеток, экспрессия bcl-2 – $35,3 \pm 0,6\%$ и экспрессия Ki-67 – $13,56 \pm 0,2\%$.

Определенные изменения были выявлены при иммуногистохимическом исследовании лимфоцитарного микроокружения диспластических невусов. В состав лимфоцитарного инфильтрата входили разнообразные в фенотипическом отношении клетки. Были верифицированы лимфоциты, экспрессирующие CD3, CD20, CD8 и CD56 маркеры. Количество и соотношение этих клеток варьировало в зависимости от степени выраженности дисплазии в атипической меланоцитарной гиперплазии и отличалось в случаях меланомы Clark I. Было установлено, что наименьшее количество CD3+ клеток имело место в микроокружении ДН I и составляло $6,3 \pm 0,2$ на 1мм; в случаях ДН II – $10,1 \pm 0,3$,

ДН III – $28,5 \pm 0,6$, достигало максимальных значений при меланоме Clark I – $64 \pm 0,5$.

В общем пуле CD3+ Т-лимфоцитов нами были выявлены CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты, количество которых также прогрессивно нарастало с повышением уровня дисплазии, достигая пика в меланоме Clark I. Так количество CD8+ клеток в ДН I составляло $4,1 \pm 0,3$, ДН II – $8,5 \pm 0,1$, ДН III – $24 \pm 0,3$, а в наблюдениях меланомы Clark I – $55,1 \pm 0,6$. Также, нам были выявлены CD20+ В- лимфоциты однако их количество во всех наблюдениях было минимальным и практически неизменным. Так в ДН I такие клетки были обнаружены в количестве $2,2 \pm 0,4$, ДН II – $2,5 \pm 0,2$, ДН III – $4,1 \pm 0,4$, а в наблюдениях меланомы Clark I – $4,9 \pm 0,3$. Ярко выраженная динамика прослеживалась в исследованиях CD56+ лимфоцитов (NK-клетки). Невусы с дисплазией низкой степени характеризовались высоким уровнем CD56+ клеток в своем микроокружении. Однако среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в меланоме *in situ* такие клетки практически не определялись. Соответственно, в ДН I количество CD56+ лимфоцитов составляло $88,3 \pm 0,4$, ДН II – $65,8 \pm 0,7$, ДН III – $41 \pm 0,5$, а в наблюдениях меланомы Clark I – $3,8 \pm 0,2$. Такие изменения можно связать с ингибированием активности CD56+ лимфоцитов активно пролиферирующими атипическими меланоцитами.

Результаты проведенного нами ИГХ исследования показали, что рост степени дисплазии ДН сопровождается увеличением количества атипических меланоцитов, экспрессирующих bcl-2 и p53. Пролиферативная активность меланоцитов (уровень Ki-67) также прямо пропорционально увеличивается в зависимости от степени дисплазии ДН. Одновременное определение гистологической степени дисплазии ДН и их ИГХ исследование (bcl-2, p53, Ki-67) позволит повысить диагностику, дифференциальную диагностику ДН, а также послужит дополнительным критерием прогноза и дальнейшей тактики обследования и лечения пациентов с ДН. Количество CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитов прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести диспластических изменений в то время, как количество CD56+ лимфоцитов в микроокружении уменьшается,

что, вероятно, связано с ингибирующим действием опухолевых клеток. Значения CD20+ В-лимфоцитов не претерпевает значительных изменений.

Первичным звеном в трансформации пограничного невуса в диспластический невус следует считать пролиферацию меланоцитов, которая сопровождается формированием очаговой субэпидермальной лимфоцитарной инфильтрации. В таких случаях при трансмиссионной электронной микроскопии, нами было выявлено увеличение количества меланоцитов во всех слоях эпителиального пласта с преобладанием в базальном слое. Однако, такие меланоциты имеют типичное строение крупных отростчатых электронносветлых клеток, не имеющих десмосомальных контактов с окружающими клетками и соединенных полудесмосомами с базальной мембраной. На основании полученных результатов ТЭМ можно сделать заключение, что способность меланомы по Clark I к интенсивной инвазии обеспечивается за счет наличия в пуле меланоцитов незрелых в функциональном отношении клеток, а также за счет ослабления межклеточных контактов в эпидермисе. При ультраструктурном анализе выявлен полиморфизм меланоцитов с преобладанием юных незрелых клеток, цитоплазма которых заполнена хлопьевидным средне осмиофильным материалом, являющимся одним из первых звеньев эу- или феомеланогенеза.

Активация различных протеиназ, в большом количестве продуцируемых опухолевыми клетками, приводит к их попаданию в системный кровоток и реализации системных эффектов. Считается, что активация протеолиза способствует процессам прогрессии, инвазии и метастазирования опухоли [30, 32, 50].

Оценка состояния протеиназ-ингибиторного потенциала показала, что у пациентов с диспластическими невусами и меланомой кожи развивается дисбаланс протеиназ-ингибиторной системы на системном уровне. Так, в группе пациентов с диспластическими невусами наблюдался рост неспецифических протеиназ ЭПА и ТПА на фоне компенсаторного увеличения их ингибиторов α -ИП и КСИ по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с простыми невусами. Рост в крови ингибиторов неспецифических протеолитических

ферментов свидетельствует об их усиленной секреции, которая, по сути, является адекватным ответом на повышенную активность неспецифических протеиназ. Приведенные данные позволяют прийти к заключению, что выявленные изменения компонентов протеиназ-ингибиторной системы крови при диспластических невусах в целом соответствуют развитию острофазной реакции, соответствующей развитию воспалительного процесса. Такая реакция со стороны неспецифических протеиназ и их ингибиторов в крови пациентов из группы с диспластическими невусами является ответной системной реакцией организма на развитие деструктивных процессов, которая направлена на предотвращение процессов малигнизации.

Развитие меланомы сопровождается формированием дисбаланса в протеиназ-ингибиторной системе сыворотки крови в сторону дефицита антипротеазного потенциала на фоне роста протеолитической активности. В то же время у пациентов с меланомой кожи наблюдался более выраженный рост протеолитической активности по отношению к другим группам пациентов нашего исследования на фоне угнетения ингибиторной активности. Данный факт свидетельствует о том, что в процессе нарастания диспластических процессов в организме происходит декомпенсация протекторного действия ингибиторов неспецифических протеиназ и их способности подавлять нарастающие неопластические процессы при развитии меланомы.

Протеиназ-ингибиторный потенциал на местном уровне (в супернатанте гомогената кожи) характеризовался выраженным повышением активности местных неспецифических протеиназ в зависимости от степени дисплазии, что свидетельствует о повышении деструкции и усиленном истощении компенсаторных механизмов организма при развитии неопластических процессов. У пациентов с меланомой кожи наблюдается максимальное повышение активности местных эластазо- и трипсиноподобных протеиназ по сравнению с пациентами из группы контроля, что отражает степень деструктивных процессов, происходящих в организме при развитии опухоли. Но при этом происходит прогрессирующее снижение активности данных протеиназ относительно

пациентов из групп с различными невусами, что скорее всего связано со степенью выраженности диспластических процессов, происходящих в организме. Развитие меланомы приводит к максимальному увеличению активности местных неспецифических протеиназ кожи по сравнению с контрольной группой пациентов и минимальному по сравнению с пациентами с диспластическими невусами III степени.

Анализируя показатели, характеризующие состояние неспецифической протеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови и супернатанта гомогената кожи, установили, что при развитии диспластических невусов происходит повышение активности неспецифических протеиназ ЭПА и ТПА на фоне увеличения уравновешивающих их повреждающее действие ингибиторов α -ИП (в сыворотке) АТА (в кожном гомогенате) и КСИ как на местном, так и на системном уровне. Полученные данные свидетельствуют об активном участии протеиназ-ингибиторной системы в поддержании нормального функционирования организма в целом при развитии диспластических процессов. В то же время нами выявлено, что при развитии меланомы имеет место выраженный дисбаланс протеиназ-ингибиторной системы как на местном, так и на системном уровнях, который проявляется в виде прогрессирующего повышения неспецифических протеиназ на фоне угнетения защитного действия их ингибиторов, что способствует развитию неопластического процесса в организме. Следовательно, изучение активности протеиназ-ингибиторной системы является важным звеном в патогенезе как диспластических невусов, так и меланомы, что позволяет более детально изучить механизмы их возникновения и развития и обозначить новые патогенетически обоснованные методы их диагностики и критерии эффективности проводимой терапии.

С целью выявления различий КЖ больных с ДН и МК нами проведен отдельный анализ показателей, зафиксированных в каждой из выделенных групп до и после лечения. В группе больных с ПН между показателями КЖ до и после лечения наблюдались незначительные, но достигшие статистической значимости

различия. В группе больных с МК после проведенных лечебных мероприятий отмечалось значительное улучшение по всем составляющим КЖ.

Факт оперативного вмешательства и удаления, «устранения» источника психотравмы определяет увеличение показателей «общее состояние здоровья», «жизненная активность» с ощущением себя полным сил и энергии и позитивной оценкой перспектив лечения и выздоровления.

Избавление от беспокоящего факта наличия злокачественного новообразования делает возможным облегчение социальной активности, в том числе активность и желание общаться' этим; с нашей точки зрения, обусловлен рост по показателю «социальное функционирование».

Несмотря на улучшение составляющих психического здоровья после операционного лечения, в обеих группах больных (особенно у пациентов с МК) числовые значения показателей остаются недостаточно высокими. Это говорит о необходимости психотерапевтических мероприятий в структуре комплексного лечения больных с МНК.

При рассмотрении возможностей повышения эффективности специализированной онкологической помощи нужно учитывать географическое расположение региона, его климатические характеристики, проводить анализ эпидемиологических и демографических данных. При этом в условиях роста числа заболевших злокачественными новообразованиями именно поиск эффективных форм раннего, активного выявления больных среди различных контингентов населения имеет приоритетное значение. Для ранней диагностики меланомы не требуется сложных методик и дорогостоящих программ. Задачи, поставленные для улучшения оказания качества лечебной помощи, должны сводиться к сбору первичной медицинской информации, разработке простых и эффективных методов скрининга, позволяющих формировать группы риска на доклиническом уровне, а также разработке оптимальных и доступных диагностических методов [16, 19, 57].

Проводимое исследование преследовало цель выработать ряд фактических мероприятий по активному первичному выявлению больных меланомой и, прежде

всего, определить критерии отбора для целенаправленного обследования. Анализ данных анамнеза и клинических характеристик новообразований позволил выделить факторы, влияющие на риск развития меланомы. Целесообразно проведение визуального обследования как можно более широкого контингента людей и выяснение параметров риска при собеседовании. В группе риска необходим осмотр дерматолога и онколога ежегодно, а при наличии двух и более факторов риска целевые дерматоонкоосмотры должны проводиться один раз в 3-6 месяцев. Концепция диспансеризации требует внедрения принципиальных подходов для выработки индивидуальной стратегии и тактики. Исходной точкой для начала диспансерного обследования является скрининг с целью активного выявления групп повышенного риска либо ранних форм заболевания. Уже на этапе скрининга должно начинаться формирование группы риска. Затем ситуация дифференцируется и уточняется при инструментально-лабораторном обследовании. При этом эффективность диспансеризации зависит от качества врачебного осмотра, от уровня знаний о клинических проявлениях МНК, необходимо обязательное направление больных к онкологу, проведение дерматоскопии и морфологическая верификация новообразований.

Таким образом, можно выделить следующие причины запущенности больных меланомой кожи: формальное проведение массовых профилактических осмотров населения, направленных на раннее выявление меланомы и предмеланомных состояний; некачественная диспансеризация лиц с фоновой патологией, а также недооценка клинических данных; отсутствие должной преемственности в работе лечебно-профилактических и онкологических учреждений; недостаточное и нерациональное использование эффективных диагностических методов.

По нашему мнению, одной из главных причин запущенности больных меланомой является низкая онкологическая грамотность врачей различных специальностей, а также низкий уровень их подготовки по онкологии.

Важным аспектом в улучшении диагностики меланомы является повышение качества профилактических осмотров и онкологической грамотности врачей всех

специальностей. С этой целью был разработан ряд мероприятий, предусматривающих, в частности, включение в учебный процесс лекций, практических занятий и семинаров по дерматоонкологии на додипломном и постдипломном этапе образования.

Мы обобщили опыт проведения подобных циклов за прошедшие 5 лет. Считаем, что результатом таких занятий является то, что существенно увеличилось число людей, направляемых на дополнительную консультацию к онкологу по поводу выявленных поликлиническими врачами изменений на коже. При профилактических осмотрах увеличилось количество выявленных пациентов с МК в РК: в 2005 г. – 27%, в 2009 г. – 28%, в 2013 и 2014 гг. по 35% ежегодно. Подтверждением улучшения диагностики служат результаты гистологического исследования удаленных меланом. Обнадеживающие тенденции установлены в отношении выявляемости по стадиям опухолевого процесса. Если в 2005 и 2009 гг. в запущенных стадиях (III-IV) выявляемость составила 32% пациентов и 68% на ранних (I- II) стадиях заболевания, то ситуация значительно изменилась с 2012 года, когда 95% выявленных пациентов имели (I и II) стадии и лишь только у 5% была (III- IV) стадии, в 2013 г. эта тенденция подтвердилась – соответственно 92% и 8% и закрепились в 2014 г. – 94% выявлено на ранних стадиях и 6% на поздних стадиях. Такое улучшение диагностики объясняем тем, что врачи амбулаторно-поликлинического звена, получив необходимый объем теоретических знаний и практических навыков, стали более тщательно осматривать больных, выявлять неблагоприятные признаки развития новообразований кожи.

Еще одним из способов профилактики является информирование населения о тщательном наблюдении за кожей и имеющимися на ней образованиями, о необходимости обращения к врачу в случае любых изменений. Этому вопросу уделяется большое значение, так как пропаганда самообследования помогает человеку не только ориентироваться в ситуации по наблюдению за собой, но и позволяет максимально в короткий срок при необходимости обращаться непосредственно к онкологу. На кафедре кожно-венерических болезней ФГАОУ ВО «КФУ им.В.И. Вернадского» Медицинской академии им.С.И. Георгиевского в

2010 г. разработана мультимедийная презентация по основным вопросам дерматоонкологии, правилам рационального приема солнечным ванн, технике самообследования всех новообразований кожи, предназначенная для населения разных социально-демографических категорий Республики Крым. Ежегодно в зимне-весенний период группа волонтеров — студенты старших курсов и врачи-интерны проводят активную информационную пропаганду с использованием этой презентации в учебных заведениях и на предприятиях по утвержденному графику.

Таким образом, с целью оптимального подхода к ранней диагностике МК, с 2010 г. была разработана унифицированная схема, способствующая активному выявлению меланомы, которая разделена на два этапа.

На первом этапе рекомендуются следующие мероприятия: повышение онкологической грамотности и профессиональной компетентности врачей-дерматовенерологов путем обучения на тематических циклах по дерматоонкологии; обязательный осмотр кожи врачами всех специальностей населения, обратившегося в медицинские учреждения с любыми жалобами; ежегодное участие врачей-дерматовенерологов в проекте «Евромеланома»; проведение онкологических осмотров не реже одного раза в год; диспансерное наблюдение и скрининг среди лиц, имеющих факторы риска, а также проживающих в экологически неблагоприятных районах; перед началом и во время периода высокой солнечной активности информационная пропаганда среди населения о факторах риска возникновения злокачественных МНК и правилах рационального приема солнечных ванн; обучение населения методике самообследования новообразований кожи.

При выявлении подозрительных пигментных образований на коже на втором этапе: необходимость акцентирования внимания на симптомах активизации; обязательное использование дерматоскопии, как метода дифференциальной диагностики МНК; мониторинг состояния доброкачественных меланоцитарных новообразований с помощью цифровой дерматоскопии в период 3-6-12 месяцев в зависимости от количества наблюдаемых признаков обеспечивает адекватное наблюдение за их биологическим поведением и развитием в динамике;

применение активной тактики при наличии одного и более симптомов активизации; удаление пигментных образований с обязательным морфологическим исследованием в условиях онкологического учреждения. Предложенные мероприятия достаточно просты и легко выполнимы. Соблюдение такой системы позволяет уменьшить число запущенных форм МК.

Для улучшения ранней диагностики МК целесообразно, чтобы любая профилактическая программа носила межведомственный характер и утверждалась на конкретной территории. Разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи, предусматривающий скрининговые мероприятия (сбор анамнеза, клинический осмотр, цифровая дерматоскопия). По результатам скрининга пациенты разделяются на три группы:

- 1) пациенты с пигментными невусами,
- 2) пациенты, у которых новообразования имеют признаки атипии и дисплазии,
- 3) пациенты с меланомой кожи.

Затем во всех трех группах проводится оценка и анализ ряда показателей: морфологических (с использованием иммуногистохимического метода и трансмиссионной электронной микроскопии), параметров протеиназ-ингибиторной системы, психоэмоционального статуса. В дальнейшем с учетом выявленных комплексных изменений, индивидуально каждому пациенту определяется дальнейшая диагностическая и лечебная тактика. Предлагаемая схема может стать основой разработки долгосрочной регионарной программы мониторинга за состоянием здоровья населения. Конечным итогом создаваемой программы должно явиться улучшение ранней диагностики МК и других новообразований кожи.

ВЫВОДЫ

1. Современная онкоэпидемиологическая ситуация по МК в РК (2005-2014гг.) характеризуется прогредиентным ростом заболеваемости населения МК (+26%), превышающим показатель заболеваемости по РФ в 2,4 раза. Среди больных МК преобладают женщины (61%), общий прирост заболеваемости МК женской популяции РК за десятилетний период составляет +82 %, мужской популяции РК составляет +52 %. Возрастная структура характеризуется высоким удельным весом лиц трудоспособного возраста (47%), что свидетельствует о значимости проблемы для населения Республики Крым, и необходимости междисциплинарного подхода между дерматологами и онкологами.

2. Определены характерные критерии ранней диагностики на основе данных цифровой дерматоскопии ДН и меланомы Clark 1. Дерматоскопические признаки ДН: асимметрия пигментации (2-3 цвета) (100%); асимметрия структуры (100%); нерегулярный край без резкого обрыва границ (100%); атипичная пигментированная сеть (97%); наличие черных точек и глобул с равномерным и неравномерным распределением (63%); наличие полос и клякс (54%); центральная и эксцентричная гиперпигментация (39%); центральная и эксцентричная гипопигментация (25%). Дерматоскопические признаки МК: полихромность (3-4 цвета) (98%); асимметрия пигментации (98%); атипичная сеть (85%); асимметричные пигментные глобулы и точки (61%); резкий обрыв границы (36%); эксцентричная гомогенная гиперпигментация (26%); эксцентричная гомогенная гипопигментация (22%); бело-голубая вуаль (7%); структуры регресса (5%).

3. Анализ 118 случаев меланомы кожи с уровнем инвазии Clark 1 позволил определить особенности гистологических признаков: в 118 случаях (100%) в той или иной степени имелась инфильтрация лимфоцитами, которая в 93 случаях (79%) располагалась лентовидно и в остальных случаях образовывала розетки вокруг меланоцитарных клеток, меланоцитарные клетки преимущественно (99 случаев, 84%) имели однообразную мономорфную форму, в цитоплазме клеток

определялся пылевидный пигмент. Неравномерное утолщение эпидермиса определено в 101 случае (86%), гиперкератоз в 26 случаях (22%), в 61 случае (52%): имело место сглаживание акантолитических выростов. В 73 случаях (62%) имело место педжетоидное расположение меланоцитов над базальной мембраной, в 51 случае (43%) меланоциты распространялись вплоть до рогового слоя эпидермиса и в 68 случаях (58 %) меланоцитарные клетки распространялись вдоль поверхностных волосяных фолликулов. В 114 случаях (97 %) ядра клеток были гиперхромны, с наличием митозов и признаками атипии различной степени выраженности.

4. Развитие как диспластических невусов так и меланомы кожи сопровождается однонаправленными изменениями неспецифических протеиназ как на местном так и на системном уровнях по сравнению с контрольной группой и проявляется повышением активности ЭПА и ТПА в сыворотке крови и в супернатанте гомогената кожи и свидетельствует об ответной системной реакции организма на развитие неопластических процессов. Изменения активности антипротеиназного потенциала при ДН и МК характеризуются увеличением α_1 -ИП и АТА в сыворотке крови и в супернатанте гомогената кожи по сравнению с контрольной группой, что уравнивает повреждающее действие протеиназ и предотвращает процессы дальнейшей малигнизации.

5. Разработана система комплексных междисциплинарных мероприятий по ранней диагностике и профилактике МНК для населения в целом, пациентов с меланомоопасными новообразованиями, путем повышения онкологической настороженности и профессионализма дерматологов, онкологов и врачей других специальностей, своевременной санации подозрительных ДН и функционально-щадящего лечения ранних форм МК.

6. Оптимальным направлением является поэтапное проведение клинических, дерматоскопических и морфологических исследований с целью раннего выявления МК и других меланомоопасных новообразований. Внедрение системы мероприятий с использованием междисциплинарной схемы маршрутизации пациентов позволило в последние годы (2012 – 2014 гг.) повысить

показатели ранней диагностики и профилактики, определять тактику и улучшить отдаленные результаты лечения МК в Республике Крым.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Цифровая дерматоскопия при сопоставлении с клинико-морфологическими данными позволяет определять наличие ДН и МК, и является оптимальным методом ранней диагностики МНК.

2. Динамическое наблюдение пациентов с ДН необходимо проводить с учетом индивидуальной комплексной оценки степени риска развития МК каждые 3-6-12 месяцев, что позволяет своевременно диагностировать развитие выраженной меланоцитарной дисплазии или меланомы *in situ* и определяет лечебную тактику, предусматривающую хирургическое удаление с морфологической оценкой патологического процесса.

2. Разработанный алгоритм морфологического изучения оперативно удаленных ДН с высоким диспластическим потенциалом и ранних форм МК (гистология→иммуногистохимия→трансмиссионная электронная микроскопия) можно использовать в практической патологической анатомии в РК как регионе с неблагоприятной онкоэпидемиологической ситуацией по МК.

При ИГХ исследовании маркеров апоптоза и пролиферации выявлены диагностические критерии для подтверждения стадии дисплазии меланоцитов и поверхностной меланомы с уровнем инвазии Clark 1. Показатели данных маркеров должны быть не менее: p53-43,8±0,8%, bc12-35,3±0,6%, Ki67-13;56±0,2% для постановки поверхностной меланомы с уровнем инвазии Clark 1.

Уровень цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов — 55,1±0,6 и NK-клеток CD56 – 3,8±0,2 в опухоль ассоциированной лимфоидной ткани являются доказательным критерием диагностики поверхностной меланомы с уровнем инвазии Clark 1. Динамическое увеличение показателей апоптотической и пролиферативной активности меланоцитов в зависимости от степени диспластического процесса в невусах является показателем активности канцерогенеза.

3. При обследовании пациентов с ДН и МК наряду с общепризнанными

методами обоснованным является внедрение в практику работы биохимических лабораторий исследования протеиназно-ингибиторного потенциала (ЭПА, ТПА, КСИ, α -ИП, АТА) для уточнения степени активности деструктивного процесса, наличия неопластического компонента в нем.

4. В лечебные мероприятия пациентов с ДН и МК следует включать психологическую коррекцию. Целесообразно использовать методику оценки КЖ для прогноза терапии и улучшения качества комплексного лечения больных с ПН и МК. В ходе психотерапевтического процесса необходимо учитывать индивидуально-психологические, социально-психологические особенности личности больных с ДН и МК. Результаты исследования показателей КЖ могут быть использованы для разработки программ лечения больных с ДН и МК и применены для оценки эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий.

5. Необходимо проведение непрерывного образовательного процесса, как среди студентов медицинских образовательных учреждений, так и среди практикующих врачей, а также ведение информационной пропаганды рационального приема солнечных ванн среди всего населения РК и контингента лиц, приезжающих в РК во время высокого курортного сезона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраменко И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 1. С. 21–30.
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. 2007. Т.6, № 4. С.3–8.
3. Адаскевич В.П., Дуброва В.П. Психологическое сопровождение пациента в дерматоонкологии (некоторые советы психолога) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. №1. С.51–55.
4. Адаскевич В.П., Дуброва В.П., Пуртов А.В. Индекс качества жизни в дерматологических исследованиях // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. № 4. С. 42–44.
5. Аймагамбетова Г. Н. Исследование гемостаза у больных миомой матки в сочетании с анемией // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. 2007. Т.5, №3. С. 3–6.
6. Акимов А.А., Иванов С.Д., Хансон К.П. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 3. С. 261–269.
7. Акимов В.Г., Альбанова В.И., Богатырева И.И. Патология кожи. Частная патоморфология кожи / под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. М.: Медицина, Т. 2. 1992. 384 с.
8. Акимов М.А., Гершанович М.Л. Клиническая оценка эффективности современных режимов химиотерапии первой, второй и третьей линии у больных диссеминированной меланомой кожи // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47, № 4. С. 428–435.
9. Акимов М.А., Гершанович М.Л. Модификаторы биологических реакций в лечении диссеминированной меланомы // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 2. С. 172–178.
10. Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Инвазивная способность и пролиферативная

- активность меланомы кожи в зависимости от эпигенетического фактора // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. №5. С. 4–8.
11. Аксененко М.Б., Бекузаров С.С., Рукша Т.Г. Определение мутации BRAF V600E у пациентов с меланомой кожи: клинико-морфологические особенности // Архив патологии. 2014. №5. С.38–43.
12. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч.1 (эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика). СПб.: Наука, 1995. 151 с.
13. Анисимов В.В., Горделадзе А.С., Барчук А.С. Меланома кожи (атлас клинико-морфологической диагностики). СПб.: Наука, 1999. 107 с.
14. Аравийская Е.Р. Некоторые кожные симптомы и дерматозы как предикторы психологического статуса пациентов косметологических учреждений // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. №4. С. 64–66.
15. Ахматова А.М., Потекаев Н.Н., Решетов И.В. Ранняя диагностика меланомы в практике дерматолога // Клиническая дерматология и венерология. 2012. №2. С.32–36.
16. Бакуров Е.В. Эпидемиологические аспекты, медико-социальные последствия и организация раннего выявления больных злокачественными новообразованиями кожи: автореф...дис.канд.мед.наук /ФГБУ «Урал. НИИ Дерматовенерологии и иммунопатологии». Екатеринбург, 2012. 24 с.
17. Балабуха О.С. Качество жизни как основа программ реабилитации онкологических больных // Международный медицинский журнал. 2010. №4. С. 3–11.
18. Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Плохов В.Н. Состояние коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных узловой формой рака молочной железы в динамике опухолевой прогрессии // Современные наукоемкие технологии. 2008. №1. С.2–5.
19. Барчук А.А., Подольский М.Д., Гайдуков В.С. Интеллектуальная распределенная система популяционного скрининга онкологических заболеваний // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61, № 4. С.517–521.
20. Березанцев А.О., Монасыпова Л.И., Стражев С.В. Клинико-

психологические аспекты реабилитации женщин, страдающих раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. №1. С. 8–12.

21. Блинов Н.Н., Чулкова В.А. Психоонкология в лечении больных онкологическими заболеваниями // Вопросы онкологии. 2003. №2. С.36–41.

22. Блинов Н.Н., Чулкова В.А. Роль психоонкологии в лечении онкологических больных // Вопросы онкологии. 1996. Т. 42, №5. С.86–89.

23. Боровская Т.Ф., Марочкин А.О., Машенкина Я.А. Клинико-прогностическая значимость молекулярно-биологических маркеров супрессии опухолевого роста, пролиферации и их регуляторов при меланоме кожи // Вопросы онкологии. 2001. Т. 12, №5. С.17–21.

24. Букина Ю.В. Цитологическая диагностика пигментных невусов кожи // Сибирский онкологический журнал. 2012. №1. С.28–29.

25. Вагапова Л.Б. Состояние системы эластаза – ингибиторы при сепсисе у новорожденных // Вопросы охраны материнства и детства. 1987. Т. 32., № 11. С. 65–67.

26. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи: (диагностика, клиника, прогноз заболевания). СПб.: Наука, 1996. 280 с.

27. Вартанян А.А., Бурова О.С., Степанова Е.В. Вовлечение антиоксидантов в васкулогенную мимикрию при диссеминированной меланоме // Российский биотерапевтический журнал. 2006. Т.5, №3. С.15–20.

28. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А., Федорова В.Л. Внутренняя картина болезни в структуре качества жизни у больных с соматической патологией // Сибирский психологический журнал. 2008. №27. С.67–71.

29. Вельшер Л.З., Габуня З.Р., Праздников Э.Н. Регионарное метастазирование при меланоме кожи: вопросы диагностики // Российский онкологический журнал. 2002. № 4. С. 33–35.

30. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врачебное дело. 1994. № 1. С. 8–13.

31. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Досенко В.Е. α_2 -макроглобулин: структура, физиологическая роль и клиническое значение // Лабораторная диагностика. 2000.

№ 2. С. 3–9.

32. Веремеенко К.Н., Головобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и патологии. К.: Здоровье, 1988. 200 с.
33. Винокурова Е.А. Состояние тромбоцитарного гемостаза у женщин с доброкачественными и злокачественными заболеваниями тела матки // Вестник Тюменского государственного университета . 2006. №6. С.226–232.
34. Витенко И.С., Гуменюк Л.М., Медицинская психология: Учебник. Симферополь: ДИАЙПИ, 2010. 392 с.
35. Володин Б.Ю. Возможности психотерапии в онкологической клинике // Российский онкологический журнал. 2009. № 1. С. 43–45.
36. Воробьев П.А., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. Клинико-экономический анализ профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных. Сообщение 1. Критерии эффективности // Современная онкология. 2002. Т. 4, № 2. С. 99–109.
37. Галахин К.О., Коровин С.И., Медведева И.И. Факторы прогноза первично-локализованной меланомы кожи // Онкология. 2003. Т. 5, № 3. С. 208 – 211.
38. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. М., 2005. С.162–169.
39. Ганина К.П., Налескина Л.А. Злокачественная меланома и предшествующие изменения кожи. К.: Наук. думка, 1991. 168 с.
40. Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Анисимов В.В. Меланома кожи: клинико-морфологический анализ состояния диагностики // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, №2. С.286–288.
41. Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов // Практическая онкология. 2012. №13(2). С. 69–79.
42. Германек П., Блинов Н. Злокачественная меланома кожи // Факторы прогноза в онкологии: Пер. с англ. / под ред. В.Е. Кратенка. Минск: Беларусь, БЕЛЦНМИ, 2000. С. 181–194.
43. Гершанович М.Л., Акимов М.А. Химиоиммунотерапия дакарбазином и

аранозой с интерфероном-альфа диссеминированной меланомы кожи (ДМК) // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 2. С. 179–183.

44. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Сафин И.Р. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи. М: Практическая медицина, 2010. 204 с.

45. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь: пособие по паллиативной медицине для врачей, психологов и всех интересующихся проблемой. СПб: Речь, 2002. 156 с.

46. Горделадзе А.С., Новицкая Т.А. Меланоцитарные опухоли. Часть 1. Меланоцитарные опухоли кожи (рабочие стандарты патологоанатомического исследования) / под ред. проф. Г.Б. Ковальского // Библиотека патологоанатома. 2009. Вып. 111. 48 с.

47. Григорьева И.В., Игумнов С.А. Особенности психологического состояния и медико-психологическая помощь пациентам, оперированным по поводу рака щитовидной железы: основные стратегии психотерапевтической коррекции // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2010. №2. С.19–23.

48. Григорьева И.В. Применение интегративной психотерапии методом десенсибилизации и переработки движениями глаз у больных с раком щитовидной железы // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2009. №2. С.79–88.

49. Гуменюк Л.И., Рослякова В.А. Биопсихосоциальные факторы риска формирования дезадаптации у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области // Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2010. № 1-2. С. 103–106.

50. Гурин А.В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе. Минск, 2003. 124 с.

51. Гырылова С.Н., Рукша Т.Г., Арутюнян Г.А. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений меланомы кожи в Красноярском крае // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. №6. С. 21–27.

52. Гырылова С.Н., Рукша Т.Г., Зобова С.Н. Анализ BRAF-статуса у больных меланомой кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. №6. С.31–34.

53. Давыдов М.И., Аксель Е.М. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2002. 281с.
54. Данилов И.П. Роль гемостаза в метастазировании опухолевых клеток // Здоровоохранение. 2005. № 8. С. 21–22.
55. Двораковская И.В., Новицкая Т.А., Бажанов А.А. Первичная меланома бронха // Архив патологии. 2013. №2. С.33–36.
56. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Адьювантное лечение больных меланомой кожи // Практическая онкология. 2002. №4(8). С. 42–49.
57. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Маркина И.Т. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи // Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практических врачей. М.: РЛС, 2005. С. 341–364.
58. Демидов Л.В. Меланома кожи. Микростадирование и клинико-гистологическая классификация // Российский журнал кожных и венерических болезней. 1998. № 4. С. 12–17.
59. Демидов Л.В., Дорошенко М.Б., Утяшев И.А. Меланома кожи: сложности диагностики «простой» опухоли // Вестник эстетической медицины. 2014. Т.13, №2. С.56–64.
60. Демидов Л.В., Мартынова Е.В. Ретроспективная оценка безопасного уменьшения границ резекции для меланомы кожи туловища и конечностей ПА стадии // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 1. С. 68–73.
61. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Булычева И.В. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. №18(1). С. 36–41.
62. Демин Е.В., Гнездилов А.В., В.А. Чулкова. Психоонкология: становление и перспективы развития // Вопросы онкологии.– 2011.– Т.57, № 1.– С.86–91.
63. Денисов Л.Е., Курдина М.И. Диагностика и лечение злокачественной меланомы кожи (Лекция) // Хирургия. 1996. № 1. С. 17–22.
64. Джабаров Ф.Р., Розенко Л. Я., Франциянц Е.М. Некоторые особенности сериновых протеиназ и серпинов у больных раком носоглотки при лучевом лечении // Современные проблемы науки и образования. 2013. №1. С. 12–16.

65. Дивоча В.А., Дерибон Е.Л. Роль ингибиторов протеиназ в патогенезе заболеваний человека (Обзор литературы и собственных исследований, часть I) // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. №2. С. 127–137.
66. Дороженок И.Ю. Современные аспекты психотерапии психодерматологических расстройств // Психиатрия и психотерапия. 2004. Т.6, № 6. С. 274–276.
67. Дороженок И.Ю., Матюшенко Е.Н. Депрессивные расстройства у пациентов дерматологической клиники // Медицинская помощь. 2006. №6. С.26–28.
68. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога / под ред. В.В. Дубенского. Тверь: ООО «Триада», 2002. 148 с.
69. Егоров М.В., Конкина Е.А., Полищук Р.С. Прогностическое значение структурно-функциональной характеристики меланомы кожи // Архив патологии. 2005. №1. С.36–39.
70. Ежов А.А., Токаев А.Г., Чечеткин В.Р. Нейронные сети в дерматоонкологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 1999. № 1. С.17–27.
71. Елизарова А. Л. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки : авторефер. дис.... канд. мед. наук. М., 1997. 23 с.
72. Залуцкий И.В., Махнач Л.М., Жуковец А.Г. Влияние психологических и психопатологических особенностей личности онкологических пациентов на их отношение к болезни // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 5. С. 687–691.
73. Захараш М.П., Абу Шамсия Р.Н., Иоффе А.Ю. Качество жизни онкологических больных // Врачебное дело. 2007. №4. С.8–12.
74. Звягинцева Т.В., Наумова О.В., Александрова А.В. Морфологические исследования экспериментального ожога у крыс при лечении синтетическим ингибитором матричных металло-протеиназ-доксициклином // Экспериментальная и клиническая медицина. 2012. №1(54). С.39–43.
75. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ

«МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2013. 289 с.

76. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции опухолевого роста // Онтогенез. 2006. №1(37). С. 12–19.
77. Зубова А.В. Рукша Т.Г. Экспрессия периферических бензодиазепиновых рецепторов в клетках меланомы кожи и в клетках невусов // Сибирский онкологический журнал. 2009. №1. С.79–82.
78. Иванова И.Н. Особенности социальной дезадаптации дерматологических больных // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. №5. С.77–79.
79. Ивашкина М.Г. Опыт психокоррекционного и психореабилитационного сопровождения личности в условиях онкологического заболевания // Лечебное дело. 2010. №3. С. 49–54.
80. Имянитов Е.Н. Выявление мутаций в гене BRAF для выбора терапии меланомы // Архив патологии. 2012. №5. С. 65–71.
81. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей кожи // Практическая онкология. 2012. №13(2). С. 61–68.
82. Ионов Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля // Онкология. 2000. Т. 2, №1-2. С. 25–27.
83. Казубская Т.П., Мусатов В.К., Михайловский А.В. Меланома кожи: клиничко-генетическая гетерогенность и принципы медико-генетического консультирования // Российский онкологический журнал. 2002. № 3. С. 26–33.
84. Казубская Т.П., Харкевич Г.Ю., Мусатов В.К. Диспластические невусы и их значимость для идентификации предрасположенности к развитию и ранней диагностики меланомы кожи // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 1993. №1. С. 20–25.
85. Коростовцев Д.С., Ревякина В.А. Меланома кожи: роль цитокинов в механизмах развития // Аллергология. 2000. №1. С.40—48.
86. Каприн Д.А., Александрова Л.М., Старинский В.В. Профилактика и выявление онкологических заболеваний – задачи диспансеризации населения //

Справочник фельдшера и акушерки. 2014. №12. С. 12–22.

87. Карвасарский Б.Д. Клиническая психология: Учебник. 2-е изд. /под ред. Б.Д. Карвасарского. СПб: Питер, 2006. 960 с.

88. Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61, №2. С. 180–184.

89. Клиническая диагностика меланомы кожи. Меланомная программа ВОЗ/ Avril M.F., Cascinelli N., Cristofolini M. et al.: русская версия; под ред. Л.В. Демидова. М., 1994. 28 с.

90. Клись Ю.Г., Кизим О.Й., Голобородько О.П. Скрининг показателей гемостатической системы как возможных первичных маркеров онкогенеза // Лабораторная диагностика. 2011. №2. С.20–24.

91. Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В., Сергеев С. А. Протеазно-ингибиторный дисбаланс и маркеры воспаления при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. №1. С. 84–87.

92. Коган Е. А., Пальцев М. А., Иванов А. И. Межклеточные взаимодействия при опухолевом росте // Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. С. 127–189.

93. Козлова Л. С., Колычева Е. В. Трипсиноподобные протеиназы, кининовая система и основные ингибиторы плазмы крови при раке носоглотки // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2011. № 6. С.105–110.

94. Козлова Л.С., Франциянц Е.М., Маслов А.А. Трипсиноподобные протеиназы и кининовая система в плазме крови при раке желудка и лимфоме селезёнки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. №10. С.127–132.

95. Колюбаева С.Н., Данилова А.Б., Балдуева И.А. Гетерогенность хромосомных аномалий культивируемых клетками меланомы кожи человека // Вопросы онкологии. 2014. Т.60, №5. С.596–600.

96. Колядко Н.Н., Дмитриев В.В., Прохорова В.И. Оценка функциональной активности антитромбина III с помощью теста генерации тромбина у онкологических больных // Международный медицинский журнал. 2012. №2. С.89–93.
97. Конопацкова О.М. Меланома кожи: эпидемиология и первичная профилактика // Российский онкологический журнал. 2003. № 4. С. 51–55.
98. Константинова М.М. Ингибиторы внутриклеточной передачи сигнала при меланоме: перспективы и разочарования таргетной терапии // Современная онкология. 2007. Т. 9, №3. С. 46–53.
99. Копнин Б.П. Неопластическая клетка. Основные свойства и механизмы их возникновения // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 4. С. 229–235.
100. Котова Я.Н., Костанова Е.А., Розенфельд М.А. Влияние ингибиторов цистеиновых протеиназ на тромбоцитарное и плазменное звенья системы свертывания крови // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2009. Т. 26, № 6. С. 514–520.
101. Кубанова А.А., Чикин В.В., Штиршнайдер Ю.Ю. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия *in vivo* в диагностике меланоцитарных новообразований кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 3. С. 85–94.
102. Кубышкин А.В., Харченко В.З., Семенец П.Ф. Методы определения активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и биологических жидкостях: методические рекомендации. Киев, 2010. 28 с.
103. Кукшина А.А., Верещагина Д.А. Особенности психоэмоционального состояния и психотерапевтические подходы в реабилитации онкологических больных // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. №5. С. 28–34.
104. Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 1. С.95–101.
105. Кушлинский Н. Е., Казанцева И. А., Сандыбаев М. Н. Активаторы плазминогенаурокиназного и тканевого типов и их ингибиторов при заболеваниях

- щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 3 (19). С. 54–58.
106. Лакосина Н.Д., Сергеев И.И., Панкова О.Ф. Клиническая психология: учебн. для студ. вед. вузов.– 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 416 с.
107. Левин Т., Киссане А.Д. Психоонкология: состояние на 2006 г. // Психические расстройства в общей медицине. 2007. № 2 (3). С. 10–24.
108. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. 2001. №.4(8). С. 3–10.
109. Лурия Р.А, Внутренняя картина болезней и язтрогенные заболевания. М.: Медицина; 1977. 345 с.
110. Львов А.Н., Дороженок И.Ю. Психические расстройства, провоцируемые хроническими дерматозами: клинический спектр // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. №4. С.35–41.
111. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Карапетян Л.Г. Тромбофилия и проблемы профилактики тромбозов у онкологических больных // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. №6. С. 3–17.
112. Макацария А.Д., Воробьев А.В. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных // Эффективная фармакотерапия. 2008. №6. С.10–21.
113. Малишевская Н.П., Берзин С.А., Фомичев Е.А. Ошибки в клинической диагностике меланомы кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 1999. № 1. С. 12–16.
114. Малишевская Н.П., Соколова А.В. Современные методы неинвазивной диагностики меланомы кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. №4. С.46–53.
115. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика. М.: ЭКСМО, 2009. 286 с.
116. Малышев А.С., Рукша Т.Г. Применение дерматоскопии для оптимизации ранней диагностики меланомы кожи // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1. С. 80–84.
117. Мамаев А.Н., Цывкина Л.П., Ходоренко С.А. Значение определения антитромбина III при обследовании больных с онкологическими заболеваниями //

Современные методы лечения онкологических больных: достижения и неудачи: матер. Российской науч.-практ. конф. /под ред. проф. А.Ф. Лазарева, 4-5 июля 2006 г. Барнаул, 2006. С. 213–214.

118. Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Демидов Л.В. Клиническое значение циркулирующих опухолевых клеток при меланоме кожи // Иммунология гемопоза . 2013. Т.11,№1-2. С.72–101.

119. Марочко А.Ю. Меланома кожи I стадии: факторы прогноза и отдаленные результаты хирургического лечения // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №1. С. 23–24.

120. Мартова Т.О., Шестопалова И.М. Тревога и депрессия как суицидальный риск при раке // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. № 19 (4). С. 53–58.

121. Маслихова В. Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных : дис. ... канд. мед. наук. М., 1991. 136 с.

122. Мельник А.Н. Цитоморфологическая диагностика опухолей. К.: Здоровье, 1983. 240 с.

123. Микуляк Н.И., Микуляк А.И., Антропова А.А. Патогенетическое обоснование роли интенсивной инфузионной терапии в изменении состояния гемостаза у больных раком желудка // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2009. №1. С.89–101.

124. Михнин А.Е., Барчук А.С. Злокачественная меланома кожи: поиски стандартов лечения // Практическая онкология. 2001. №4 (8). С. 69–72.

125. Михнин А.Е., Барчук А.С., Вагнер Р.И. Кинетика видимого роста меланомы кожи // Российский онкологический журнал. 2004. № 2. С. 29–32.

126. Можина Н.В., Руденская Г.Н., Коллагенолитические ферменты патогенных микроорганизмов // Биомедицинская химия. 2004. Т. 50(6). С. 539–554.

127. Моисеенко В.М. Почему не улучшаются показатели общей выживаемости больных с диссеминированными солидными опухолями? // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 2. С.149–156.

128. Моисеенко В.М., Чулкова В.А. Психоонкология: Пособие для врачей. СПб.,

2007. 38 с.

129. Молочков В.А. Меланоцитарные невусы и профилактика меланомы // Врач. 2007. №2. С. 49–51.

130. Молочков В.А. Классификация и характеристика меланоцитарных невусов // Эстетическая медицина. 2005. № 2. С. 266–270.

131. Мордовцева В.В. Патоморфологическая диагностика атипичных меланоцитарных новообразований // Современные проблемы дерматовенерологии. 2009. №1. С.21–26.

132. Мусаева Н.Э., Дыхно Ю.А., Слонимская ЕМ. Качество жизни больных при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 2 (14). С. 50–55.

133. Мясников М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. Акральная лентигиозная меланома: современное состояние проблемы // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61, № 4. С.563–570.

134. Налескина Л.А. Морфофункциональные особенности пигментных невусов и злокачественных меланом кожи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.07. К., 1990. 39 с.

135. Ненарокомов А. Основы исследования качества жизни в онкологии // Врач. 2013. № 11. С. 85–87.

136. Непомнящая Е.М., Гусарева М.А., Петров С.В. Прогностическое знание некоторых маркеров в меланоме кожи при различных методах лечения // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, №6. С.744–748.

137. Оглоблина О. Г., Арефьева Т. И. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей // Биохимия. 1994. Т. 3. С. 340–352.

138. Ольшанецкий А.А., Радионов В.Г. Пограничные заболевания кожи и подкожной клетчатки в практике хирурга и дерматолога. Луганск, 1994. 124 с.

139. Онкология / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007. 559 с.

140. Ошибки в клинической онкологии /под ред. В.И. Чиссова, А.Х.

Трахтенберга. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 544 с.

141. Павлова О.В. Клинико-психологические проблемы современной дерматологии // Вестник последипломного медицинского образования. 2006. № 3-4. С. 27–30.
142. Палкина Н.В., Швецова Ю.И., Кириченко А.К. Ингибирование матриксных металлопротеиназ 9-го и 13-го типов влияет на выраженность лимфоцитарной инфильтрации и уровни репрессии микроРНК miR-21 и miR-let-7b в клетках меланомы // Архив патологии. 2015. №1. С. 41–47.
143. Паталах И.И., Рябенко Д.В., Корнилин Е.М. Участие протеина С в регуляции фибринолитического потенциала плазмы крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кровообращение и гемостаз. 2009. №3-4. С.95–100.
144. Петик А.В., Платонова Т.Н., Андриянов С.И. Показатели системы гемостаза при развитии карциномы Льюис // Экспериментальная онкология. 2001. Т.23. С.73–75.
145. Петрова Т.В., Каприн А.Л., Старинский В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014. №5. С. 5–10.
146. Пожарисский К.М., Леенман Е. Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Архив патологии. 2000. №5. С 3–11.
147. Пожарисский К.М., Кудайбергенова А.Г., Леенман Е.Е. Патоморфологическая характеристика и особенности меланомы кожи. Прогностические факторы // Практическая онкология. 2001. № 4(8). С. 23–29.
148. Потеряева О. Н. Влияние полисахаридов и липопротеинов плазмы крови на секрецию цистатина С перитонеальными макрофагами мыши в норме и в условиях опухолевого роста // Биохимия. 2004. № 3. С. 367–371.
149. Принькова Т.Ю., Прохорова В.И., Цырусъ Т.П. Значение исследования показателей оценки гемостатического потенциала крови (фибриногена, фактора Виллебранда и D-димеров) как потенциальных лабораторных критериев

распространенности и дифференцировки опухоли при раке тела матки // Межд. науч.-практич. журнал «Лабораторная диагностика. Восточная Европа». 2012. №3. С.112–120.

150. Притуло О.А., Ольшевская Н.С., Гуменюк Л.Н. Некоторые психологические детерминанты кожных и венерических заболеваний // Таврический медико-биологический вестник. 2011. Т. 14, № 1 (53). С. 121–125.

151. Райхлин Н.Т., Небольсин В.Е., Желтухина Г.А. Дифференцировка клеток меланомы человека под действием препарата Дикарбамин (ультраструктурное исследование) // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, №3. С.351–358.

152. Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии. Отчет рабочей группы Европейского общества кардиологов // Клин. фармакология и терапия. 2001. №1. С.84–90.

153. Решетов И.В., Потекаев Н.Н., Арутюнян Л.С. Диспластический невус как предшественник меланомы кожи // Российский онкологический журнал. 2009. № 5. С.54–56.

154. Ройтман Е.В., Фирсов Н. Н., Дементьева М. Г. Термины, понятия и подходы к исследованию реологии крови в клинике // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. №3. С.5–12.

155. Романова О.А., Франк Г.А. Демидов В.П. Диагностика и лечение ранних меланом кожи // Российский онкологический журнал. 1997. №3. С. 37– 40.

156. Руденко В.Г., Руденко Ю.В. Протеолитические ферменты и их ингибиторы при артритах // Ревматология. 1990. № 4. С. 42–50.

157. Руководство по исследованию качества жизни / под ред. Ю.Л. Шевченко. – Изд. 2-е. М.: ЗАО «ОЛМА Групп», 2007. 320 с.

158. Рукша Т. Г., Аксененко М.Б., Гырылова С.Н. Злокачественные новообразования кожи: анализ заболеваемости в Красноярском крае, проблемы профилактики и совершенствования ранней диагностики // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. №4. С. 4–9.

159. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Сергеева Е.Ю. Меланома кожи: от системной биологии к персонализированной терапии // Вестник дерматологии и

венерологии. 2013. №1. С.4–8.

160. Рязанцева А.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю. Молекулярно-биологические подходы к дифференциальной диагностике меланомы кожи // Архив патологии. 2009. №5. С. 23–27.

161. Саламова И.В., Москалева О.Л., Флакс Г.А. Роль иммуногистохимии в дифференциальной диагностике новообразований кожи меланоцитарного генеза // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. №1. С.78–83.

162. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Абу Шарах Имад Состояние коагуляционного гемостаза при аденоматозе и раке эндометрия // Успехи современного естествознания. 2003. №2. С.87.

163. Самохина Л.М., Топчий И.И., Несен А.А. Кальпаины в системе протеиназа-ингибитор протеиназ при гипертонической болезни и хронической болезни почек // Мир медицины и биологии. 2011. Т. 7, № 3. С. 116–121.

164. Сафроненкова И.А., Елагина В.А. Особенности и прогностическое значение экспрессии онкобелков P53, BCL-2 и антигенов CD95, IPO38 у больных злокачественными эпителиальными опухолями кожи век // Буковинский медицинский вестник. 2012. Т. 16, №3 (63), ч.1. С.230–233.

165. Седнев В.В. Оценка качества жизни и эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий // Международный медицинский журнал. 2004. Т. 10, № 1. С. 52–55.

166. Сендерович А.И., Строганова А.М., Пятницкий М.А. Молекулярно-генетическое исследование доброкачественных пигментных новообразований с помощью реакции флюоресцентной *in situ* гибридизации // Архив патологии. 2010. №2. С.27–30.

167. Сергеева И.Г., Криницына Ю.М., Онопченко В.В. Дерматоскопическая характеристика крупных приобретенных меланоцитарных невусов // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Т. 10, Вып. 3. С.187–191.

168. Сергеева Н.С., Лазутина Т.Н., Мишунина М.П. Определение белка S-100 как серологического опухолеассоциированного маркера при меланоме // Российский онкологический журнал. 2008. №2. С.19–22.

169. Сидоренко Ю.С., Мусяенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака // Вестник ЮНЦ РАН. 2007. №3(3). С.93–98.
170. Скивка Л.М., Гамалея Н.Ф. Состояние иммунитета и подходы к иммунотерапии при злокачественной меланоме // Онкология. 1999. № 1. С. 5–12.
171. Смулевич А.Б. Психические расстройства в дерматологической клинике // Психические расстройства в общей медицине. 2007. №1. С.4-9.
172. Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Львов А.Н. Современная психодерматология: анализ проблемы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. №6. С.33–40.
173. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM классификация злокачественных опухолей. М.: Логосфера, 2011. С.156–160.
174. Соколов Д.В., И.В. Булычева, Махсон А.Н. Диспластический невус // Российский онкологический журнал. 2009. №5. С.44–47.
175. Соколов А.Д., Бондар С.В., Деревянко В.А. Некоторые ошибки во время диагностики и лечения меланомы кожи // Материалы X съезда онкологов Украины. К., 2001. С. 168–170.
176. Соколовский Е.В., Петрищев Н.Н., Степанян М.Л. Нарушение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных лимфомами кожи низкой степени злокачественности // Онкология. 2013. №2. С.112–117.
177. Сомонова О.В. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т.17, № 2. С. 39–43.
178. Спиридонов И.Н., Кудрин К.Г., Решетов И.В. Аппаратно-программный комплекс морфометрии новообразований кожи // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. №1. С.32–37.
179. Спирина Л.В. Ангиостатин как маркер неоангиогенеза при злокачественных новообразованиях // Сибирский онкологический журнал. 2007. №2. С.102–103.
180. Ставицкий В.В., Кравцов Н.Г. Трудности диагностики меланобластомы

кожи // Клиническая хирургия. 1995. № 7-8. С. 32–33.

181. Старинский В.В., Грецова О.П., Петрова Г.В. Система Федерального регистра онкологических больных // Российский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 40–42.

182. Стелиос Минас Г.И., Суколин В.А. Диспластический меланоцитарный невус // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. №5. С.7–10.

183. Степанова Е.В. Антиангиогенная терапия: новые возможности лечения злокачественных заболеваний // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 4. С. 246–252.

184. Сургова Т. М., Сидоренко М.В. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в прогрессии опухолей и во время беременности // Экспериментальная онкология. 1997. Т. 19. С. 7–19.

185. Тарабрин О.А., Мазуренко А.И. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных // Достижения медицины и биологии. 2012. №1. С.23–28.

186. Тихомирова Т.М., Гордеева В.И. К вопросу оценки рисков онкологической заболеваемости и смертности с учетом половозрастной структуры населения // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, №5. С. 571–577.

187. Ткаченко Г.А. Психологическая помощь онкологическим больным с использованием арт-терапии // Вестник психотерапии. 2010. № 38 (33). С. 65-69.

188. Ткаченко Г.А., Шеапопалова И.М. Особенности личности больных раком молочной железы в отдаленном периоде // Вестник психотерапии. 2007. №21 (26). С. 66–78.

189. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. 2012. Т.3. С.3–19.

190. Удут В.В., Каиров Г.Т., Карпов А.Б. Оценка резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови здоровых людей // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 7-8. С. 9–10.

191. Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин А.Г. Фотодинамическая терапия

больных с внутрикожными метастазами меланомы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012. №3. С.52–54.

192. Фильченков А.А. Современные технологии количественной оценки апоптоза и их применение в экспериментальной и клинической онкологии // Семинары по гемопатологии. Вып. 11. Киев: ДИА, 2003. 76 с.

193. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей. Минск: Беларусь, 2000. 221с.

194. Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Позднякова В. В. Тканевая система активации плазминогена при меланоме кожи // Современные проблемы науки и образования. 2013. №2. С.307–315.

195. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В. Факторы роста эндотелия сосудов и рецепторов в динамике развития перевиваемой меланомы В16/F10 // Российский онкологический журнал. 2015. №2. С. 32–37.

196. Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Горбунова Т.А. Изучение трипсиноподобных протеиназ и ингибиторов ликвора при лечении злокачественных глиом локальной химиотерапией // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. №10. С.107.

197. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В. Система активации плазминогена в ткани меланомы кожи // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 5. С. 100–105.

198. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В. Показатели системы активации плазминогена и ростовых факторов в ткани невусов и меланомы кожи // Молекулярная биология. 2014. Т.14, №3. С.518–524.

199. Харатишвили Т.К., Бельшева Т.С., Вишневская Я.В. Возможности ранней диагностики опухолей кожи с использованием современных неинвазивных методов визуализации // Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи. 2010. №1. С. 61–77.

200. Харкевич Г.Ю., Егоров Г.Н., Манзюк Л.В. Отечественные нитропроизводные в лечении меланомы кожи // Российский биотерапевтический журнал. 2003. Т.1, №2. С. 49 – 53.

201. Хейнштейн В.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Иммуногистохимический и генетический профиль меланом с веретеночклеточной морфологией // Архив патологии. 2015. №4. С. 17–23.
202. Хейнштейн В.А., Шелехова К.В. Феномен веретеночклеточности в меланомах // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61, № 4. С.681–685.
203. Цыб А.Ф., Закудряева И.Г. Диссеминированная меланома кожи (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2010. №1. С.70–76.
204. Червонная Л.В., Потекаев Н.Н., Диспластический невус // Клиническая дерматология и венерология. 2003 №3. С. 82–86.
205. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Качественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФП «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.
206. Чиссов В.И., Старинский В.В., Александрова Л.М. Методология проведения профилактических мероприятий, направленных на выявление ранних форм злокачественных новообразований // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012. № 1. С. 50–53.
207. Шакуров И.Г., Глубокова И.Б., Табашникова А.И. Психоэмоциональный статус и личностно-характерологические особенности пациентов с рубцовыми изменениями кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. №3. С.50–60.
208. Шапошников С.А., Синьков В.С., Заболотских И.Б. Нарушение гемостаза при онкологическом процессе: современный взгляд на проблему // Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т.22, №3. С.12–20.
209. Швецова Ю.И., Палкина Н.В., Аксененко М.Б. Изменения экспрессии микроРНК при меланоцитарных новообразованиях кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. №3. С. 6–9.
210. Шенталь В.В., Малаев С.Г., Пустынский И.Н. Меланома кожи // Медицинская помощь. 2001. № 3. С. 33–35.
211. Шилова А.Н., Лазарев А.Ф., Кармадонова Н.А. Изменения в системе гемостаза при некоторых злокачественных опухолях // Российский онкологический журнал. 2014. №4. С.9–12.

212. Шнырко О.В., Соловьёва Е.Ф., Кабалык М.А. Клинико-патогенетические особенности калликреин-кининовой системы и ингибиторов протеиназ у больных гипертонической болезнью // Альманах современной науки и образования. 2013. №5(72). С.196–198.
213. Щетинина Л.Н., Паршкова С.М. Диспластический невус // Архив патологии. 1992. 2(54). С. 45–47.
214. Юрочко Б.М. Взаимосвязь показателей липидного обмена, плазменного гемостаза и маркеров системного воспаления у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST // Кровообращение и гемостаз. 2005. №3-4. С.20–22.
215. Юсупова Л.А. Прогнозирование хронических дерматозов у больных психическими расстройствами по медико-социальным и клиническим факторам риска. Казань, 2013. 103 с.
216. Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Современные аспекты диагностики и фармакотерапии хронических дерматозов у больных с психическими и поведенческими расстройствами. Казань: Новое знание, 2005. 264 с.
217. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы медицинской химии. 2001. № 1. С. 5–10 .
218. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7- point checklist based on pattern analysis // Arch. Dermatol. 1998. Vol.134. P.1563–1570.
219. Argenziano G., Soyer H.P., Chimenti S. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. Vol. 48, № 5. P. 679–693.
220. Ascierto P., Grimaldi A., Acquavella N. Future perspectives in melanoma research Meeting report from the “Melanoma Bridge Napoli, December 2nd-4th 2012” // J. Transl. Med. 2013. № 11. P.137–140.

221. Atkinson S.K. Environmental factors affecting ultraviolet photodegradation rates and estrogenicity of estrone and ethinylestradiol in natural waters // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2011. № 60(1). P. 1–7.
222. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S-J. Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma // *JCO.* 2001. Vol. 19. P. 3635–3648.
223. Balch C.M., Cascinelli N. The new melanoma staging system // *Tumori.* 2001. Vol. 87, № 4. P. 64–68.
224. Balch C.M., Soong S., Ross M.I. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial // *Annals of Surgical Oncology.* 2000. Vol. 7, № 2. P. 87–97.
225. Balch C.M., Soong S-J., Gershenwald J.E. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System // *JCO.* 2001. Vol. 19. P. 3622–3634.
226. Ballo M.T., Ang K.K. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications // *Oncology (Huntingt).* 2004. Vol. 18, № 1. P. 99–107.
227. Barnhiil R.L. The Spitzoid lesion: rethinking Spitz tumors, atypical variants, 'Spitzoid melanoma' and risk assessment // *Mod. Pathol.* 2006. Vol. 19. P. 321–333.
228. Barr R. J., Linden K.G., Rubinstein G. Analysis of heterogeneity of atypia within melanocyte nevi / *J. Cutan. Pathol.* 1997. №11. P.178–181.
229. Becker M.R., Siegelin M.D., Rompel R. COX-2 expression in malignant melanoma: a novel prognostic marker? // *Melanoma Res.* 2009. Vol. 19, № 1. P. 8–16.
230. Binder M., Kittler H., Dreiseitl S. Computer-aided epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions: the value of clinical data for the classification process // *Melanoma Res.* 2000. Vol. 10, № 6. P. 556–561.
231. Black W.C., Hunt W.C. Histologic correlations with the clinical diagnosis of dysplastic nevus // *Am. J. Surg. Pathol.* 1990. №14. P. 44–52.
232. Bradford P.T., Goldstein A.M., Tucker M.A. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma // *Arch. Dermatol.* 2010. №146(6). P. 265–272.

233. Braun R.P., Saurat J.H., French L.E. Dermoscopy of pigmented lesions: a valuable tool in the diagnosis of melanoma // *Swiss Med. Wkly.* 2004. Vol. 134, № 7-8. P. 83–90.
234. Braun-Falco O., Stolz W., Bilek P. Das Dermatoskop. Eine Vereinfachung der Auflichtmikroskopie von pigmentierten Hautveränderungen // *Hautarzt.* 1990. № 41. P. 131–136.
235. Busam K.J., Charles C., Marghoob A. Detection of malignant melanoma by in vivo confocal scanning laser microscopy (CSLM) // 8th World Congress on Cancers of the Skin. Abstracts. Zurich, 2001. P. 17–18.
236. Buzaid A.C., Balch C.M. Prognostic factors and the new American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma // *ASCO Education Book.* Alexandria, VA, 2002. P. 421–427.
237. Carli P., De Giorgi V., Chiarugi A. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: A randomized study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004. Vol. 50, № 5. P. 683–689.
238. Carli P., De Giorgi V., Crocetti E. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the «dermoscopy era»: a retrospective study 1997-2001 // *Br. J. Dermatol.* 2004. Vol. 150, № 4. P. 687–692.
239. Carli P., Naldi L., Lovati S. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren // *Int. J. Cancer.* 2002. №101. P.375–379.
240. Carlino M.S., Gowrishankar K., Saunders C.A. Antiproliferative effects of continued mitogen-activated protein kinase pathway inhibition following acquired resistance to BRAF and/or MEK inhibition in melanoma // *Mol. Cancer Ther.* 2013. № 12. P.1332–1342.
241. Chatelain, C., Ciarletta, P., Ben Amar. Morphological changes in early melanoma development: Influence of nutrients, growth inhibitors and cell-adhesion mechanisms // *J. of Theoretical Biology.* 2011. №3. P. 46–59.
242. Chen S.T., Geller A.C., Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma // *Curr. Dermatol. Rep.* 2013. №2(1). P. 24–34.

243. Chen X., Siu L.L. Impact of the Media and the Internet on Oncology: Survey of Cancer Patients and Oncologists in Canada // *Journal of Clinical Oncology*. 2001. Vol.19, № 23. P. 4291–4297.
244. Chodorowska G., Wojnowska D., Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in skin melanoma // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*- 2004. Vol. 18, N. 2. P. 180–183.
245. Clark W.H., Elder D.E., Guerry D. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma // *Hum. Pathol.* 1984. №15. P.1147–65107.
246. Clarke L.E., Fountaine T.J., Hennessy J. Cdc7 expression in melaromas, Spitztumors and melanocyte nevi // *J. Cutan. Pathol.* 2009. Vol. 36, №4. P. 433–438.
247. Cooke K.R., Spears G.F.S., Elder D.E. Dysplastic nevi in a population based study // *Cancer*. 1989. № 63. P.1240–1244.
248. Crombie J.K. Racial differences in melanoma incidence // *Br. J. Cancer*. 2009. Vol.40,№2. P.185–193.
249. De Giorgi V., Rossari S., Papi F. Multiple primary melanoma: the impact of atypical naevi and follow up // *Br. J. Dermatol.* 2010. №163. P.1319–1322.
250. D'Orazio, J., et al., UV Radiation and the Skin // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. № 14(6). P. 1222–1248.
251. Dubin G. Proteinaceous cysteine protease inhibitors // *Cell. Mol. Life Sci.* 2005. Vol. 62. P. 685–700.
252. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. ESMO Guidelines Working Group: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. №23 (Suppl 7). P.86–91.
253. Emile J.F., Tisserand J., Bergougnoux L. BRAF EQA Group: Improvement of the quality of BRAF testing in melanomas with nationwide external quality assessment, for the BRAF EQA group // *BMC Cancer*. 2013. № 13. P.472.
254. Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma // *Surgical Clinics of North America*. 2003. Vol. 83. P. 109–156.

255. Fernandes N.C. The risk of cutaneous melanoma melanocytic nevi // *An. Bras. Dermatol.* 2013. Vol. 88. №2. P. 314–315.
256. Fisher D.E., Geller A.C. Disproportionate burden of melanoma mortality in young U.S. men: the possible role of biology and behavior // *JAMA Dermatol.* 2013. № 149(8). P. 903–904.
257. Gast A., Scherer D., Chen B. Somatic alterations in the melanoma genome: a high-resolution array-based comparative genomic hybridization study // *Genes Chromosomes Cancer.* 2010. № 49. P.733–745.
258. Gelbard S.N., Tripp J.M., Marghoob A.A. Management of Spitz nevi: a survey of dermatologists in the United States // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 47, № 2. P. 224–230.
259. Gies P., Roy C.R., McLennan A. Sun protective clothing: Five years of experience in Australia // *The 8th World Congress on Cancers of the Skin. Abstracts.* Zurich, 2001. P. 64–66.
260. Goldstein A.M, Tucker M.A. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma. A global perspective // *Arch. Dermatol.* 2001. Vol.137. P.1493–1496.
261. Greaves W.O., Verma S., Patel K.P. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma // *J. Mol. Diagn.* 2013. № 15. P.220–226.
262. Green A.C. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up // *J. Clin. Oncol.* 2011. № 29(3). P. 257–263.
263. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S. Cancer statistics, 2010 // *A Cancer Journal for Clinicians.* 2000. Vol.50, № 1. P. 7–34.
264. Grichnik J.M. Melanoma, nevogenesis, and stem cell biology // *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128, N 10. P. 2365–2380.
265. Gulec A., Seckin D., Saray Y. Number of acquired melanocytic nevi in renal transplant recipients as a risk factor for melanoma // *Transplant Proc.* 2002. №34. P.2136–2138.
266. Gupta M.A., Walker C., Papadopoulos L. *Psychodermatology.* Cambridge. 2005. P. 29–43.

267. Harth W., Gieler U. *Clinical Management in Psychodermatology*. Heidelberg, 2009. 148 p.
268. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet*. 2012. №38. P.358–365.
269. Heinzerling L., Baiter M., Kühnappel S. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations // *Br. J. Cancer*. 2013. № 109. P.2833–2841.
270. Hodis E. A landscape of driver mutations in melanoma // *Cell*. 2012. № 150(2). P. 251–263.
271. Hwa C., Price L.S., Belitskaya-Levy I. Single versus multiple primary melanomas: old questions and new answers // *Cancer*. 2012. № 118. P.4184–4192.
272. Ilmonen S., Asko-Seljavaara S., Kariniemi A.L. Prognosis of primary melanoma // *Scandinavian Journal of Surgery*. 2002. Vol. 91, № 2. P. 166–171.
273. Jacobsen P.B., Donovan K.A. Psychological co-morbidities of cancer. In: *Psychological co-morbidities of physical illness: a behavioral medicine perspective* // Springer Science+Business Media, LLC. 2011. P.163–206.
274. Jagodic M. Prognostic and predictive value of cathepsins D and L in operable breast cancer patients // *Neoplasma*. 2005. Vol. 52, N 1. P. 1–9.
275. Jemal A. Cancer statistics, 2010 // *CA Cancer J. Clin*. 2010. №60(5). P. 277–300.
276. Johnson T.M., Chang A., Redman B. Management of melanoma with a multidisciplinary melanoma clinic model // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000. Vol. 42. P. 820–826.
277. Kakkar A.K., Levine M.N. Thrombosis and cancer: implications beyond Trousseau // *Neoplasma*. 2007. Vol. 42, №1. P. 5–11.
278. Kittler H. Use of digital dermoscopy to monitor melanocytic lesions: risks and benefits // *J. Drugs Dermatol*. 2003. Vol. 2, № 3. P. 309–311.
279. Kittler H., Binder M., Wolff K. A ten-year analysis of demographic trends for cutaneous melanoma: analysis of 2501 cases treated at the University Department of

- Dermatology in Vienna (1990-1999) // Wien Klin. Wochenschr. 2001. Vol. 113, № 9. P. 321–327.
280. Kittler H., Pehamberger H., Wolff K. Diagnostic accuracy of dermoscopy // Lancet Oncol. 2002. Vol. 3, № 3. P. 159–165.
281. Kittler H., Pehamberger H., Wolff K. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi // J. Am. Acad. Dermatol. 2000. Vol. 43, № 3. P. 467–476.
282. Klein W. M., Wu B. P., Zhao S. Increased expression of stem cell markers in malignant melanoma // Mod. Pathol. 2007. Vol. 20, № 1. P. 102–107.
283. Koblinski J.E., Ahram M., Sloane B.F. Unraveling the role of proteases in cancer // Clin. Chim. Acta. 2000. Vol. 291, № 2. P. 113–135.
284. Kong Y., Si L., Zhu Y. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma // Clin. Cancer Res. 2011. № 17. P.1684–1691.
285. Kopf A.W., Friedman R.J., Rigel D.S. Atypical mole syndrome // J. Am. Acad. Dermatol. 1990. Vol. 22. P.117–118.
286. Kos J., Werle B., Lah T. Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer // Int. J. Biol. Markers. 2000. Vol. 15. P. 84–89.
287. Kuester D. The cathepsin family and their role in cancer (Review) // Pathol. Res. Pract. 2008. Vol. 204, N 7. P. 491–500.
288. Kurtz J.C, Given C., Given B.A. A longitudinal analysis of the course of depressive symptomatology in geriatric patients with cancer of the breast, colon, lung, or prostate // Health Psychol. 2004. Vol. 23 (6). P. 564–573.
289. Kute T. E. Prognostic markers in node-negative breast cancer: a prospective study // Cytometry B. Clin. Cytom. 2004. Vol. 59, N 1.P. 24–31.
290. L a Porta C. Cancer stem cells: lessons from melanoma // Stem Cell. Rev. 2009. Vol. 5, N 1. P. 61–65.

291. Lah T.T. Cathepsin B. A prognostic indicator in lymph node-negative breast carcinoma patients: comparison with cathepsin D, cathepsin L, and other clinical indicators // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6, N 2. P. 578–584.
292. Lang P.G. Current concepts in the management of patients with melanoma // *Am J Clin Dermatol.* 2002. Vol. 3, № 6. P. 401–426.
293. Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study // *Lancet Oncol.* 2014. №15. P.436–444.
294. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press. Lyon, 2006. 545 p.
295. Leiter U., Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer the role of sunlight // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. №624. P.89–103.
296. Li W. Overexpression of stefin A in human esophageal squamous cell carcinoma cells inhibits tumor cell growth, angiogenesis, invasion, and metastasis // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 15, № 11. P. 8753–8762.
297. Lin V.K., Wang S.-Y., Boetticher N.C. Alpha(2) macroglobulin, a PSA binding protein, is expressed in human prostate stroma // *Prostat.* 2005. №63. P. 299–308.
298. Lindberg H., Nielsen D., Jensen B.V. Angiotensin converting enzyme inhibitors for cancer treatment? // *Acta. Oncol.* 2004. №43(2). P.142–152.
299. Lomuto M., Calabrese P., Giuliani A.J. Prognostic signs in melanoma: state of the art // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004. Vol. 18, № 3. P. 291–300.
300. Lopez-Bergami P: The role of mitogen- and stress-activated protein kinase pathways in melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011. № 24. P. 902–921.
301. Lotze M.T., Dallal R.M., Kirkwood J.M. Cutaneous melanoma // *Cancer: Principles & Practice of Oncology, 6th Edition* / Ed. by: V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Lippincott-Raven, New York, USA, 2001. P. 2012–2069.
302. Magro C.M., Crowson A.N., Mihm M.C. Unusual variants of malignant melanoma // *Mod. Pathol.* 2006. Vol. 19, Suppl. 2. P. 41–70.

303. Markovic S. N., Erickson L. A., Rao R. D. Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment // *Mayo Clin. Proc.* 2007. Vol. 82, № 4. P. 490–513.
304. Marks R. Epidemiology of melanoma // *Clin. Exp. Dermatol.* 2000. № 25. P. 459–463.
305. Marks R., Hill D. The outcomes of melanoma education programs in Australia // *Melanoma Research.* 2013. Vol. 3, Suppl.1. P. 7–9.
306. Menzies S.W., Ingvar C., Crotty K.A. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanoma lacking specific surface microscopic features // *Arch. Dermatol.* 1996. Vol.132. P.1178–1182.
307. Mihic-Probst D., Kuster A., Kilgus S. Consistent expression of the stem cell renewal factor BMI-1 in primary and metastatic melanoma // *Int. J. Cancer.* 2007. Vol. 121, №8. P. 1764–1770.
308. Mitra D. An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background // *Nature.* 2012. Vol.491(7424). P. 449–453.
309. Mohamed A. SOX10 expression in malignant melanoma, carcinoma, and normal tissues // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2013. № 21(6). P.506–510.
310. Monzani E., Facchetti F., Galmozzi E. Melanoma contains CD133 and ABCG2 positive cells with enhanced tumourigenic potential // *Eur. J. Cancer.* 2007. Vol. 43, № 5. P. 935–946.
311. Morar N., Willis-Owen S.A., Moffatt M.F. The genetics of Malignant melanoma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol.118 (1). P. 24–34.
312. Morton D.L., Essner R., Kirkwood J.M. Malignant melanoma // *Cancer Medicine.* – 5th ed./ Edited by D.W. Kufe, W.E. Pollock, R.R. Weichselbaum et al. – Ontario, Canada: BC Decker, 2000. P. 1849–1869.
313. Moscarella E., Rabinovitz H., Puig S. Multiple primary melanomas: do they look the same? // *Br. J. Dermatol.* 2013. № 168. P.1267–1272.

314. Murali R., Goumas C., Krickler A. GEM Study Group: Clinicopathologic features of incident and subsequent tumors in patients with multiple primary cutaneous melanomas // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. № 19. P.1024–1033.
315. Newton Bishop J.A.N., Corrie P.G., Evans J. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma // *Br. J. of Plastic Surgery.* 2002. Vol. 55. P. 46–54.
316. Olsen C.M., L.L. Knight, A.C. Green. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre-and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *PLoS One.* 2014. № 9(4). P. 95–96.
317. Palavalli L.H. Analysis of the Matrix Metallo-proteinase Family Reveals that MMP8 Is Often Mutated in Melanoma // *Nature Genetics.* 2009. Vol. 41, № 5. P. 518–520.
318. Parkin D.M., Mesher D., Sasieni P. 13 Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010 // *Br. J. Cancer.* 2011. № 105, Suppl 2. P. 66–69.
319. Paszkowska-Szczur K. Xeroderma pigmentosum genes and melanoma risk // *Int. J. Cancer.* 2013. № 133(5). P. 1094-1100.
320. Pehamberger H., Steiner A., Wolff K. In vivo Epiluminescence Microscopy of pigmented skin lesions, I: pattern analysis of pigmented skin lesion // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987. Vol. 17. P. 571–583.
321. Perego M., Tortoreto M., Tragni G. Heterogeneous phenotype of human melanoma cells with in vitro and in vivo features of tumor-initiating cells // *J. Invest. Dermatol.* 2010. Vol. 130, N 7. P. 1877–1886.
322. Perri S., Martineau D., Francois M. Plasminogen kringle 5 blocks tumor rogression by antiangiogenic and proinflammatory pathways // *Mol. Cancer Ther.* 2007. №2(6). P. 441–449.
323. Phieffer L.S., Jones E.C., Tonneson M.G. Melanoma of the scalp: an underdiagnosed malignancy? // *Cutis.* 2002. Vol. 69, № 5. P. 362–364.
324. Piccolo D., Ferrari A., Peris K. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study // *Br. J. Dermatol.* 2002. Vol. 147, № 3. P. 481–486.

325. Pimiento J. M. Melanoma genotypes and phenotypes get personal // *Nat. Commun.* 2013. №10. P. 858–867.
326. Pirl W.F Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2004. № 32. P. 32–39.
327. Poteryeva O.N. Cysteine proteinase inhibitor level in tumor and normal tissues in control and cured mice // *Drugs. Clin Exp. Res.* 2000. Vol. 26, N 5(6). P.137 – 142.
328. Pott G.B., Chan E.D., Dinarello C.A. α 1-Antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood // *J. Leukoc Biol.* 2009. №85. P.886–895.
329. Pozo L. Critical analysis of histologic criteria for grading atypical (dysplastic) melanocyte nevi // *Am. J.Clin. Pathol.* 2001. Vol.115. P. 194–204.
330. Pritchard-Jones R. O. Expression of VEGFxxx_b, the Inhibitory Isoforms of VEGF, in Malignant Melanoma // *British Journal of Cancer.* 2007. Vol. 97, № 2. P.223–230.
331. Rabkin M.S. The limited specificity of histologic examination in the diagnosis of dysplastic nevi // *J. Cutan. Pathol.* 2008. Vol. 35, Suppl.2. P. 20–23.
332. Rafaeli Y., Bhoumik A., Roop D. R. Melanoma-initiating cells: a compass needed // *EMBO Rep.* 2009. Vol. 10, № 9. P. 965–972.
333. Ranieri J.M., Wagner J.D., Azuaje R. Prognostic importance of lymph node tumor burden in melanoma patients staged by sentinel node biopsy // *Annals of Surgical Oncology.* 2002. Vol. 9. P. 975–981.
334. Reijerkerk A., Voest E.E., Gebbink M. F. No grip, no growth: the conceptual basis of excessive proteolysis in the treatment of cancer // *Eur. J. Cancer.* 2000. Vol. 36, № 13. P. 1695–1705.
335. Rigel, D.S., Epidemiology of melanoma // *Semin Cutan Med Surg.* 2010. № 29(4). P. 204–209.
336. Rizzo D., Lichtin A., Woolf S. Use of Epoetin in Patients with Cancer: Evidents-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol.20 (19). P. 4083–4107.

337. Rothhammer T., Bataille F., Spruss T. Functional implication of BMP4 expression on angiogenesis in malignant melanoma // *Oncogene*. 2007. Vol. 26, № 28. P. 4158–4170.
338. Rothhammer T., Poser I., Soncin F. Bone morphogenic proteins are overexpressed in malignant melanoma and promote cell invasion and migration // *Cancer Res*. 2005. Vol. 65, N 2. P. 448–456.
339. Sainz I.M., Pixley R.A., Colman R.W. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology // *Thromb Haemost*. 2007. Vol. 98(1). P.77–83.
340. Sakamoto T., Ogawa H., Takazoe K. Effect of activated protein C on plasma plasminogen activator inhibitor activity in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. Vol.206. P.91–98.
341. Schatton T., Frank M. Cancer stem cells and human malignant melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008. Vol. 21, №1. P. 39–55.
342. Shamamian P., Schwartz J.D., Pockock B.J. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis // *J. Cell. Physiol*. 2001. Vol. 189(2). P. 197–206.
343. Skender-Kalnenas T.M., English D.R., Heenan P.J. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2005. №33. P. 1000–1007.
344. Sober A.J., Chuang T.Y., Duvic M. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2001. Vol. 45, № 4. P. 579–586.
345. Stolz W., Riemann A., Cognetta A.B. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma // *Eur. J. Dermatol*. 1994. Vol.4. P.521–527.
346. Strojjan P. Prognostic significance of cysteine proteinases cathepsins B and L and their endogenous inhibitors stefins A and B in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // *Clin. Cancer Res*. 2000. Vol. 6. P. 1052 – 1062.
347. Sullivan R.J., Flaherty K.: MAP kinase signaling and inhibition in melanoma // *Oncogene*. 2013. № 32. P.2373–2379.

348. Tannapfel A., Sommerer F., Benicke M. Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma // *Gut*. 2003. №52. P. 706—712.
349. Tran P. Tina., Linda Titus-Ernstoff Newsham Alteration of chromosome 9p21 and/or p16 in benign and dysplastic nevi suggests a role in early melanoma progression // *Cancer Causes and Controll*. 2002. №3. P.657—682.
350. Tripp J.M., Kopf A.W., Marghoob A.A. Management of dysplastic nevi: a survey of fellows of the American Academy of Dermatology // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2002. Vol. 46, № 5.P. 674—682.
351. Tsao Hensis. Update on familial cancer syndromes and the skin // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000. №42. P. 939—969.
352. Tucker M.A., Fraser M.C., Goldstein A.M. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families // *Cancer*. 2002. №94. P.3192—3209.
353. Wolf T., Tai E., Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. preventive services task force // *Ann. Internal Med*. 2009. Vol.150. P. 194—198.
354. Zabord J., Brintzenhofeszoc K., Curbow B. The prevalence of psychological distress by cancer site // *Psychooncology*. 2001. №10(1). P. 19—28.