

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

**ПРОХОРОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ**

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

14.01.10 — кожные и венерические болезни

14.01.12 — онкология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Москва  
2017**

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного бюджетного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

**Научные консультанты:**

**Пругло Ольга Александровна** – доктор медицинских наук, профессор  
**Решетов Игорь Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**Официальные оппоненты:**

**Снарская Елена Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института Последипломного образования;

**Соколов Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндоскопии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Мордовцева Вероника Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, Московский государственный университет пищевых производств, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных проблем.

**Ведущее научное учреждение:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_ час. \_\_\_ мин. на заседании Диссертационного совета (Д.208.115.01) при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, корп.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
 Диссертационного совета,  
 кандидат медицинских наук

**Карамова Арфеня Эдуардовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

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 (МНК), 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. и соавт. 2014; LeBoit 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; Чиссов В.И., Старинский В.В., 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., Габуня 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 невусы (ДН), представляющие собой атипичские варианты меланоцитарных невусов с явлениями внутриэпидермальной дисплазии. Согласно данным литературы, ДН встречаются примерно у 2–3% всего населения земного шара и у одной трети больных с меланомой, поэтому лиц с ДН следует относить к группе риска развития меланомы (Блинов Н.И., 2000; Молочков В.А., 2007; Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., 2009; Гельфонд М.Л., 2012; Германек П., Каприн Д., Александрова Л. М., 2014).

Одним из важных стратегических подходов к своевременному выявлению меланоцитарных новообразований кожи является их ранняя диагностика путем проведения профилактических и скрининговых

мероприятий. 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; Харатишвили Т.К., Бельшева Т.С., 2010; Чиссов В.И., Старинский В.В., 2012; Имянитов Е.Н., 2012; Leiter U., Garbe C., 2008; Chen S.T., Geller A.C., 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., Потеекаев Н.Н., 2012; Бакуров Е.В., 2012; Малишевская Н.П., Соколова А.В., 2014; Барчук А.А., Подольский М.Д., 2015).

Все вышесказанное определяет актуальность проблемы и необходимость патогенетического обоснования и разработки ранних дифференциальных критериев диагностики и профилактики у пациентов с невусами и злокачественной меланомой кожи.

**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 меланомы кожи и диспластических невусов 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 меланомы кожи методом световой, трансмиссионной электронной микроскопии и ИГХ.

4. Оценить возможные предикторы ранней диагностики меланоопасных новообразований кожи.

5. Разработать и внедрить в практическую деятельность систему целенаправленного поиска и клинико-лабораторные критерии ранней диагностики диспластического невуса и меланомы кожи с оптимальной междисциплинарной маршрутизацией.

6. Оценить результаты внедрения диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию ранней

диагностики и улучшения прогноза у пациентов с диспластическим невусом и меланомы кожи.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в Республике Крым 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 доброкачественной патологии 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, психоэмоционального статуса пациентов.

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.

С учётом 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 злокачественного 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 качества жизни (КЖ) и социально-демографических факторов (СДФ) у пациентов с ДН и МК в динамике лечения. 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.

### **Основные 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 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. При развитии злокачественной МК, 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. Активное хирургическое удаление меланокитарных 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.

#### **Внедрение результатов диссертации в практику**

Результаты работы внедрены в практику ГБУЗ РК «ККВД» г. Симферополь, ГБУЗ «КВД», г. Севастополь, ГБУЗ РК «Крымский Республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова», г. Симферополь, ГБУЗ «Севастопольский городской онкологический диспансер им. А. А. Задорожного», ООО «Клиническая больница» г. Симферополь, в учебный процесс на кафедрах ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» Медицинской академии им. С. И. Георгиевского: дерматовенерологии и косметологии; патологической анатомии с секционным курсом; психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии; онкологии.

#### **Апробация работы**

Диссертация прошла апробацию на научно–практической конференции коллектива кафедры кожно–венерических болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», протокол №2 от 18.02.2016 г.

Материалы диссертации докладывались на Межвузовских научно-практических конференциях молодых ученых (Симферополь, 2007, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013), научно-практической конференции с между-народным участием «Актуальные вопросы внутренней медицины: междисциплинарная интеграция» (Львов, 2008), научно-практических конференциях: «Актуальные проблемы современной медицины. Медицинская наука 2009» (Полтава, 2009), «Заболевания кожи и ее придатков. Проблемы старения кожи» (Киев, 2009), «Резистентные к терапии хронические дерматозы, связанные с возрастом» (Киев, 2010), Всеукраинской научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к профилактике и лечению хронических дерматозов» (Харьков, 2010).

На конгрессах Евро-Азиатской Ассоциации Дерматовенерологов (Киев, 2011, Москва, 2012, Одесса, 2013), на научно-практической конференции «Шаги к разработке стандартов диагностики и лечения болезней кожи и ИППП» (Киев, 2012), «От клинических руководств к унифицированным протоколам диагностики и лечения в дерматологии» (Киев, 2013), «Достижения молодых ученых дерматовенерологов» (Киев, 2013), «Внедрение унифицированных протоколов в дерматовенерологии с учетом доказательной медицины» (Киев, 2014), VIII Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы научной и практической косметологии» (Запорожье, 2014), на XXXII Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: вчера, сегодня, завтра отечественной дерматологии» (Москва, 2015), на междисциплинарном медицинском форуме «Здравоохранение Севастополя» (2015), на конференции дерматовенерологов и косметологов Крымского федерального округа (Ялта, 2015), на I научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки КФУ им. В.И. Вернадского» (Симферополь, 2015), на IV Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи «Междисциплинарный поход к патологии органов головы и шеи. Консенсус решений» (Москва, 2016), на II Республиканской конференции дерматовенерологов и косметологов Крыма (Севастополь, 2016).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 53 работы, в том числе 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК, а также получено 2 патента.

**Личный вклад автора в проведенное исследование.** Автором проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Определены критерии включения и исключения пациентов в исследование, дизайн исследования. Автором осуществлен отбор больных с меланоцитарными новообразованиями кожи, осуществлено взятие биологических образцов для проведения исследования. Полученные результаты лабораторных исследований автором систематизированы, приведены в форматы для проведения анализа (таблицы, диаграммы), проанализированы и статистически обработаны. Разработан алгоритм ранней диагностики и дифференциальной диагностики диспластических невусов и начальных форм меланомы кожи. Сформулированы выводы, установлены научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения и 5 глав, содержащих обзор литературы, описание методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложение и список литературы, который включает 354 российских и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 62 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

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. Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев.

В группе из 409 пациентов возраст колебался от 16 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. 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%). 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%).

Клинически предварительно оценивали форму, цвет, размер и границы новообразования, а также динамику изменения по анамнестическим данным. Эпидеиолюминисцентную поверхностную микроскопию (дерматоскопию) новообразования проводили с помощью цифрового дерматоскопа (Hogus score DDC–100, производство Корея).

Состояние протеиназ–ингибиторной системы было изучено у 91 пациента с ПН, 97 пациентов с ДН, у 105 пациентов с МК и у 35 пациентов контрольной группы, показатели изучали в сыворотке крови и в супернатанте кожного гомогената. Определяли трипсиноподобную активность (ТПА), эластазоподобную активность (ЭПА), антитриптическую активность (АТА) и кислотостабильные ингибиторы (КСИ). Все измерения оптической плотности проводили на спектрофотометре «Термо» (Biomate, Великобритания).

Морфологические методы исследования кожи – у всех больных диагноз был подтвержден результатами гистологического исследования. У 73 пациентов было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование по стандартизированной методике с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 3-5 мкм, помещённых на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel–Glaser», Германия) и реактивов компании ДАКО. 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

ДАКО. Препараты для трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) после обработки и обезживания просматривали и фотографировали на трансмиссионном электронном микроскопе ПЭМ-100.

В исследовании психологического статуса использовалась анкета СДФ, которая включала в себя следующие факторы: пол, возраст, семейное положение, образование, занятость на производстве и русскоязычная версия опросника SF-36 Health Survey. Опросник SF-36 (Health Status Survey) относится к неспецифическим инструментам и широко распространен при проведении исследований качества жизни.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ: «Statistica 8.0» (Statsoft Inc., США), MS Excel (Microsoft). Описательная статистика количественных признаков клинических данных представлена в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения изучавшихся показателей применяли  $t$ -критерий Стьюдента. Оценку корреляционных связей проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Кэнделла. Различия считали статистически значимыми при ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

По статистическим данным ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М Ефетова» был проведен **анализ эпидемиологических аспектов и организации раннего выявления больных меланомой кожи в Республике Крым за 2005–2014 гг.**

Результаты изучения состояния заболеваемости ЗНО населения РК 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. На протяжении десятилетия (2005–2014 гг.) лидирующее место в общей структуре заболеваемости занимают злокачественные новообразования кожи (ЗНК), 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., что более чем в 2 раза превышает показатели заболеваемости МК в среднем по РФ: 2005 г. – 3,5; 2009 г. – 3,8; 2014 г. – 5,4. Число больных МК, взятых на учет с впервые в жизни установленными диагнозами, также увеличивается, 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. Соответственно и общее количество зарегистрированных пациентов с МК, состоящих на учете, за анализируемый период неуклонно растет, в 2005 г. – 1166 пациентов (58,7 %), 2009 г. – 1295 (66,2 %) , и в 2014 г. – 1681 (85,8 %).

Анализируя возрастную-половую структуру пациентов с МК, установлены определенные закономерности и тенденции. Возрастные характеристики

пациентов с МК выглядят следующим образом; относительно детей и подростков с МК – в 2005 г. 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 Республике 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 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%. 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. 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. 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 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.

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

Изучены 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 %.

Пока необнадеживающими остаются данные о пятилетней

выживаемости больных с МК. 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 снижается, в 2005 г. – 64,7%; 2009 г. – 63,5%; 2014 г. – 60,4%.

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.

### **Характеристика факторов риска при наличии доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи**

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%);
- 1-й и 2-й фототип кожи – у 274 (67%);
- 15 и более невусов (включая множественные диспластические невусы) – у 37 (9%);
- травматизация пигментного новообразования – у 139 пациентов (34%).

Для определения факторов, способствующих активизации, мы изучили анамнез у 147 пациентов с невусами и установили, что наиболее часто упоминаемой причиной является воздействие инсоляции. У 116 больных (79%) главной причиной предположительно вызвавшей рост невуса было воздействие инсоляции.

С целью определения факторов, способствующих переходу пигментных невусов в меланому, был ретроспективно проанализирован ряд параметров у 262 больных меланомой кожи. 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. Среди них преобладали женщины – 166 пациенток (63,4%), мужчин было 96 человек (36,6%). Основное число больных находилось в возрасте старше 31 года (93,1%), это отмечено как у женщин, так и у мужчин.

Наиболее часто меланома локализовалась на туловище и нижних конечностях. Как у женщин, так и у мужчин отмечено преобладание меланомы на туловище. Установлено, что у мужчин, локализуясь на туловище, меланома чаще поражала кожу спины (39 человек – 40,6%). У женщин при расположении на нижних конечностях преобладало поражение голени (55 пациенток – 33,1%).

Из выше сказанного можно сделать вывод, что наиболее опасными в плане малигнизации являются приобретенные пигментные невусы, локализующиеся на туловище или нижних конечностях, подвергающиеся солнечному облучению и травме, обладающие склонностью к росту, с изменениями поверхности и пигментации новообразования.

### **Анализ ошибок ранней диагностики меланомы кожи в Республике Крым**

Рассмотрение возможностей повышения эффективности способов раннего выявления меланомы следует начинать с анализа амбулаторных этапов диагностики и лечения. 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 первичного звена направил к онкологу 112 человек (42,7%). У остальных пациентов (150 человек – 57,3%) действия врачей первичного звена не были направлены на уточнение диагноза. Как нами установлено, по поводу различной сопутствующей патологии в поле зрения врачей различных специальностей находились 172 человека (65,6%). Все больные, имеющие сопутствующие заболевания, посещали поликлинику для диспансерного наблюдения, не менее одного–двух раз в год, однако осмотр кожных покровов у них либо не проводился, либо был проведен формально–существующие изменения на коже врачи не фиксировали. Ни один из этих больных по поводу изменений пигментного образования на коже не был направлен на консультацию к онкологу, при этом у 220 (84%) пациентов на момент поступления новообразование было размером более 1 сантиметра. Установлено, что 27 пациентам (10,3%), которые обращались с жалобами на какие-либо изменения пигментного образования на коже, врач самостоятельно давал рекомендации и назначал лечение без консультации с онкологом и верификации диагноза. Дерматоскопия, как этапный метод неинвазивной дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи, был применен лишь у 32 пациентов (12,2%). Наблюдение в условиях поликлиники было рекомендовано 85 пациентам (32,4%), при этом 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. Итак, 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. 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.

Из выше изложенного следует, что своевременность диагностики, в первую очередь, зависит от врачей поликлиник. Основной причиной, приведшей к запущенности меланом кожи, явилась низкая онкологическая настороженность врачей, которая обусловлена незнанием клинической симптоматики, 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.

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 больных меланомой кожи:

- формальное проведение массовых профилактических осмотров населения 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.

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

#### **Характеристика данных цифровой поверхностной эпилюминисцентной микроскопии (дерматоскопии)**

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: Pattern analysis (Pehamberger H et al., 1987), дерматоскопическое правило ABCD (Stolz W et al., 1994).

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

У 107 пациентов было подтверждено наличие 128 меланокитарных 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%).

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) также 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%).

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 – 5%;
- неравномерное расположение точек и глобул – 57%;
- бесструктурные зоны гиперпигментации – 50%;
- атипичные сосуды – 33%;
- зоны регрессии – 10%;

Таким образом, метод дерматоскопии показал свою диагностическую ценность в этапной диагностике МНК. Выявленные дерматоскопические признаки могут быть использованы для 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.

**Комплексная этапная оценка морфометрических (гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических) показателей.** Анализ гистологических микропрепаратов в случаях, где макроскопически диагностировали диспластические невусы, показал наличие признаков атипичной меланоцитарной гиперплазии различной степени выраженности (от лентигиозной меланоцитарной дисплазии легкой I–II степени, до тяжелой III степени). Во всех наблюдениях, независимо от степени выраженности дисплазии, атипичный невус был представлен скоплением меланоцитов, локализующихся в пласте многослойного плоского эпителия. При этом многослойный плоский эпителий характеризовался гиперплазией различной степени выраженности, которая представляла собой акантотические тяжи с межэпителиальными мостиками. Типичные меланоциты представляли собой 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 с крупными округлыми ядрами и светлой цитоплазмой. В ядрах атипичных 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.

Гистологический анализ 118 случаев МК показал, что ранние формы меланомы имели преимущественно только радиальную стадию роста поверхностно-распространяющаяся меланома определялась у 89 пациентов (75%), 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 (табл. 1). Отмечено неравномерное утолщение эпидермиса в 101 случае (86%), гиперкератоз в 26 случаях (22%), в 61 случае (52%) имело место сглаживание эпидермальных выростов. В 73 случаях (62%) было педжетоидное расположение меланоцитов над базальным

Таблица 1

Особенности гистологических признаков меланомы кожи с уровнем инвазии Clark I (n, %)

Гистологические признаки	Количество пациентов	%
Неравномерное утолщение эпидермиса	101	86
Гиперкератоз	26	22
Сглаживание акантотических 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
Распространение меланоцитов вдоль эпителия волосяных фолликулов	68	58
Меланоцитарные клетки с полиморфной 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 воспалительного инфильтрата	93	79

слоем, 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%), в 68 случаях (58%) меланоцитарные клетки распространялись вдоль эпителия волосяных фолликулов. Меланоцитарные клетки преимущественно (99 случаев, 84%) имели полиморфную 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 клеток меланомы.

Для детализации процессов митотической активности, степени реактивного воспаления, определения фенотипа и дальнейшего прогноза

ранних форм меланомы кожи были проведены **исследования с использованием иммуногистохимического и электронномикроскопического методов.**

Анализ иммуногистохимических реакций с маркерами апоптоза p53, bcl-2 и пролиферации Ki-67 в диспластических невусах и меланоме Clark I показал, что при усилении степени диспластических проявлений увеличивается количество атипических меланоцитов, экспрессирующих p53, bcl-2 и Ki-6, результаты представлены в табл. 2. 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 ( $p < 0,001$ ). 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. Пролиферативная активность меланоцитов также увеличивалась в зависимости от степени диспластического невуса. При ДН I степени пролиферативная активность меланоцитов расценивалась 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 поверхностью 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 –  $13,56 \pm 0,2$ .

**Таблица 2**

Уровень экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации при диспластических невусах в зависимости от степени дисплазии и в меланоме Clark I ( $M \pm m$ )

Группы исследования	p53 (%)	bcl-2 (%)	Ki-67
ДН I степени дисплазии (n=31)	$11,6 \pm 0,7^*$	$9,4 \pm 0,4^*$	$1,1 \pm 0,6^*$
ДН II степени дисплазии (n=18)	$21,7 \pm 0,4^*$	$10,2 \pm 0,7^*$	$4,87 \pm 0,8^*$
ДН III степени дисплазии (n=13)	$37,3 \pm 0,8^*$	$23,4 \pm 0,7\%^*$	$7,63 \pm 2,7^*$
Меланома Clark I (n=11)	$43,8 \pm 0,8\%^*$	$35,3 \pm 0,6\%^*$	$13,56 \pm 0,2^*$

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

### Иммуногистохимическое исследование лимфоцитарных маркеров: CD-3+, CD-8+, CD20+, 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 (табл. 3). 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  $6,3 \pm 0,2$  на  $1 \text{ мм}^2$ , в случаях ДН II –  $10,1 \pm 0,3$ , ДН III –  $28,5 \pm 0,6$  и 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 наблюдениях меланомы Clark I –  $55,1 \pm 0,6$ .

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 –  $4,9 \pm 0,3$ . Ярво выраженная динамика прослеживалась в исследованиях CD56+ лимфоцитов (NK–клетки). Невусы с дисплазией низкой степени характеризовались высоким уровнем CD56+ клеток в своем микроокружении. 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.

**Таблица 3**

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)	$6,3 \pm 0,2$ *	$4,1 \pm 0,3$ *	$2,2 \pm 0,4$	$88,3 \pm 0,4$ *
ДН II степени дисплазии (n=18)	$10,1 \pm 0,3$ *	$8,5 \pm 0,1$ *	$2,5 \pm 0,2$	$65,8 \pm 0,7$ *
ДН III степени дисплазии (n=13)	$28,5 \pm 0,6$ *	$24 \pm 0,3$ *	$4,1 \pm 0,4$	$41 \pm 0,5$ *
Меланома Clark I (n=11)	$64 \pm 0,5$ *	$55,1 \pm 0,6$ *	$4,9 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$ *

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

### **Результаты электронной микроскопии, атипической меланоцитарной гиперплазии и меланомы Clark I**

Электронномикроскопическая картина атипической меланоцитарной гиперплазии с дисплазией I степени характеризуется появлением в эпителиальном пласте единичных гнезд или хаотических очагов атипических меланоцитов. 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.

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; гиперплазированная цитоплазматическая сеть, заполняющая большую часть цитоплазмы, а также немногочисленные митохондрии обычного вида. В сосочковом слое дермы располагается лимфоцитарный инфильтрат.

В случаях более выраженных диспластических изменений (дисплазия II–III степени) количество атипических полиморфных меланоцитов возрастает, такие клетки с полиморфными ядрами и большим количеством меланина, определяются в базальном слое. Скопления атипических меланоцитов имеют очаговые слияния в области эпидермо-дермального соединения, и, в ряде наблюдений, распространяются на 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 лимфоидного инфильтрата в сосочковом слое дермы.

Электронномикроскопическая картина *melanoma in situ* характеризуется определенными типичными изменениями. Толщина эпидермального пласта увеличена в очаге поражения, отмечается скопление большого количества рогового вещества на его поверхности, а также глубокие акантогические выросты. Большое количество кератиноцитов находится в состоянии дистрофии, вплоть до деструктивных изменений и фрагментации клеток. Цитоплазма эпидермоцитов очагово просветлена, содержит большое количество округлых митохондрий с дисккомплексацией и дисориентацией крист, цистерны

эндоплазматического ретикулаума расширены, количество рибосом уменьшено. Атипические меланоциты обнаруживаются на всех уровнях эпителиального пласта, с распространением в роговой слой, формируют сливающиеся между собой поля. Такие клетки характеризуются выраженным клеточным полиморфизмом с изменением формы и размеров ядер. В ядрах обнаруживается мелкозернистый хроматин и единичные различного размера глыбки гетерохроматина возле кариолеммы. Цитоплазма атипических меланоцитов заполнена вариабельным по количеству набором меланосом. В большинстве наблюдений они представляют собой абсолютно гомогенные гранулы с полной утратой внутренней структуры. 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 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, 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. 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, свидетельствующая о высокой синтетической активности клеток.

#### **Состояние протеиназ-ингибиторного потенциала сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи**

По данным литературы, между системами протеолиза и гемостаза существует тесная функциональная взаимосвязь. При изучении изменений состояния неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови (табл. 4) установлено, что между группой контроля и группой пациентов с ПН нет существенных различий. Так, в сыворотке крови эластазоподобная активность контрольной группы составила  $0,196 \pm 0,013$  мкМ/мл мин, а группы

с ПН  $0,193 \pm 0,01$  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 ПН. В остальных группах наблюдалось выраженное увеличение активности неспецифических протеиназ.

Таблица 4

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

Группа	Показатель $M \pm m$	
	ЭПА, мкМ/мл мин	ТПА, мкМ/мл мин
Контрольная группа, n=35	$0,196 \pm 0,013$	$0,22 \pm 0,016$
Пациенты с пигментными невусами, n=91	$0,193 \pm 0,01$	$0,225 \pm 0,01$
Пациенты с диспластическими невусами, n=97	$0,263 \pm 0,01^{*,**}$	$0,338 \pm 0,02^{*,**}$
Пациенты с меланомой кожи, n=105	$0,35 \pm 0,01^{*,**,***}$	$0,522 \pm 0,015^{*,**,***}$

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

В группе с ДН ЭПА сыворотки крови была статистически достоверно выше, чем в группе контроля и в группе с ПН на 34% и на 36% ( $p<0,001$ ) соответственно. Эластазоподобная активность сыворотки крови в группе с МК продолжала прогрессивно увеличиваться на 79% по сравнению с группой контроля ( $p<0,001$ ), на 81% – группой с ПН ( $p<0,001$ ) и на 33,5% – группой с ДН ( $p<0,001$ ).

Активность трипсиноподобных протеиназ сыворотки крови у пациентов с ПН и МК также увеличивалась. В группе пациентов с ДН ТПА была на 54% выше по сравнению с контролем ( $p<0,001$ ) и на 59% по сравнению с группой пациентов с ПН ( $p<0,001$ ). В группе пациентов с МК 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 ПН и на 54,5% ( $p<0,001$ ), чем у пациентов с ДН.

Таким образом, исходя из вышесказанного мы видим, что прогрессивное нарастание активности неспецифических протеиназ на системном уровне наблюдается только у пациентов с ДН и МК, при этом у пациентов с ПН данной динамики не выявляется.

Исследования ингибиторного потенциала неспецифических протеиназ сыворотки крови у пациентов контрольной группы и группы пациентов с ПН также не выявили существенных различий между данными группами.  $\alpha_1$ -ингибиторы протеиназ сыворотки крови в контрольной группе была  $29,3 \pm 1,26$  ИЕ/мл, а в группе с ПН  $29,3 \pm 1,02$  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 ПН  $7,5 \pm 0,2$  ИЕ/мл (при  $t=1,4$ ;  $p>0,25$ ). В то же время в группах пациентов с ДН и МК выявлены выраженные изменения протекторного действия ингибиторного потенциала.

Таблица 5

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

Группа	Показатель $M \pm m$	
	$\alpha_1$ -ингибиторы протеиназ, ИЕ/мл	КСИ, ИЕ/мл
Контрольная группа, n=35	$29,3 \pm 1,26$	$7,8 \pm 0,14$
Пациенты с пигментными невусами, n=91	$29,3 \pm 1,02$	$7,5 \pm 0,2$
Пациенты с диспластическими невусами, n=97	$43,24 \pm 0,88^*, **$	$10,52 \pm 0,16^*, **$
Пациенты с меланомой кожи, n=105	$24,4 \pm 2,32^*, **, ***$	$4,81 \pm 0,24^*, **, ***$

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

Результаты изучения антипротеазного потенциала сыворотки крови у пациентов с невусами и МК представлены в табл. 5. У пациентов с ДН  $\alpha_1$ -ИП были уже на 47,6% ( $p<0,001$ ) больше, чем в группе контроля и в группе пациентов с ПН. Наблюдения за группой пациентов с МК показали, что  $\alpha_1$ -ИП сыворотки крови наоборот снижалась и была на 16,6% меньше, чем в группе контроля и в группе с ПН ( $p<0,05$ ) и на 43,5%, чем у пациентов с МК ( $p<0,001$ ).

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

Таким образом, мы видим, что компенсаторное увеличение активности ингибиторов неспецифических протеиназ на системном уровне наблюдается только у пациентов с ДН. При этом у пациентов с МК происходит явное угнетение протекторного действия ингибиторов протеиназ.

### **Состояние протеиназ-ингибиторного потенциала супернатанта гомогената кожи у пациентов с невусами и меланомой кожи**

Ключевую роль в процессе ремоделирования ткани при ее трансформации в опухолевую играет протеолитическая деградация внеклеточного матрикса. Проведенными исследованиями нами были установлены следующие значения состояния неспецифической протеиназ-ингибиторной системы супернатанта гомогената кожи (табл.6): 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 МК выявили, что эластазоподобная активность у пациентов с ПН была на 11,4% ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе контроля. У пациентов с ДН ЭПА прогрессивно увеличивалась по сравнению с контрольной группой и в зависимости от степени дисплазии невуса. Так, в группе с ДН I степени дисплазии ЭПА была больше контроля на 23,8% ( $p < 0,001$ ), в группе с ДН II степени дисплазии – на 31,% ( $p < 0,001$ ), а в группе с ДН III степени дисплазии – на 36,7% ( $p < 0,001$ ). В группе, которую составили пациенты с МК, 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 ПН, на 29% ( $p < 0,001$ ), чем в группе с ДН I степени, на 21,5% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой с ДН II степени и на 17% ( $p < 0,01$ ), чем у пациентов из группы с ДН III степени.

Изучение уровня трипсиноподобных протеиназ в супернатанте гомогената кожи у пациентов с невусами и МК выявили, что у пациентов с ПН данный показатель был на 20,7% ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе контроля. У пациентов с ДН ТПА также, как и ЭПА прогрессивно увеличивалась по сравнению с контрольной группой и в зависимости от степени дисплазии невуса. Так, в группе с ДН I степени ТПА была больше контроля на 37,3% ( $p < 0,001$ ), в группе с ДН II степени – на 39,5% ( $p < 0,001$ ), а в группе с ДН III степени – на 54% ( $p < 0,001$ ). В группе, которую составили пациенты с МК, 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 ПН, на 23,7% ( $p < 0,01$ ), чем в группе с ДН I степени, на 21,7% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой с ДН II степени и на 10%, чем у пациентов из группы с ДН III степени.

Таблица 6

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

Группа		Показатель М±m	
		ЭПА, мкМ/мг мин	ТПА, мкМ/мг мин
Контрольная группа, n=35		22,8±1,09	10,7±0,65
Пациенты с ПН, n=91		25,38±0,78*	12,93±0,51*
Пациенты с ДН, n=97	I степень n=37	28,21±1,23*	14,7±0,93*
	II степень n=32	29,98±1,43*	14,94±0,77*
	III степень n=28	31,16±1,92*	16,5±0,98*
Пациенты с меланомой кожи, n=105		36,42±0,99*,**	18,2±0,77*,**

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

Исследования состояния ингибиторов неспецифических протеиназ на местном уровне (табл. 7) выявили, что антириптическая активность в супернатанте гомогената кожи у пациентов с ПН была на 17,6% ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе контроля. У пациентов с ДН АТА прогрессивно увеличивалась по сравнению с контрольной группой и в зависимости от степени дисплазии. Так, в группе с ДН I степени АТА была больше контроля на 35,4% ( $p < 0,01$ ), в группе с ДН II степени – на 47,% ( $p < 0,001$ ), а в группе с ДН III степени – на 53,4% ( $p < 0,001$ ). При этом в группе, которую составили пациенты с МК, 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 ПН, на 31,5% ( $p < 0,001$ ), чем в группе с ДН I степени, на 37% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой с ДН II степени и на 39,6% ( $p < 0,01$ ), чем у пациентов из группы с ДН III степени.

Изучение уровня активности кислотостабильных ингибиторов в супернатанте гомогената кожи у пациентов с невусами и МК выявили, что у пациентов из группы с ПН данный показатель был на 11,6% выше, чем в группе контроля. У пациентов с ДН КСИ также, как и АТА прогрессивно увеличивались по сравнению с контрольной группой и в зависимости от степени дисплазии невуса. Так, в группе с ДН I степени КСИ была больше контроля на 14%, в группе с ДН II степени – на 20,8% ( $p < 0,05$ ), а в группе с ДН III степени – на 28,4% ( $p < 0,05$ ). В группе, которую составили пациенты с

МК, 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 ПН, на 30% ( $p<0,01$ ) в сравнении с группой с ДН I степени, на 33,7% ( $p<0,001$ ) по отношению к группе с ДН II степени и на 37,6% ( $p<0,001$ ) относительно пациентов из группы с ДН III степени.

Таблица 7

Показатели состояния ингибиторов неспецифических протеиназ супернатанта гомогената кожи у пациентов с невусами и меланомой кожи

Группа		Показатель М±m	
		АТА, ИЕ/мг	КСИ, ИЕ/мг
Контрольная группа, n=35		0,09±0,006	0,116±0,007
Пациенты с ПН, n=91		0,105±0,005*	0,129±0,01
Пациенты с ДН, n=97	I степень n=37	0,121±0,01*	0,132±0,01
	II степень n=32	0,132±0,01*	0,140±0,01*
	III степень n=38	0,137±0,01*	0,149±0,016*
Пациенты с меланомой кожи, n=105		0,083±0,005**	0,093±0,007*,**

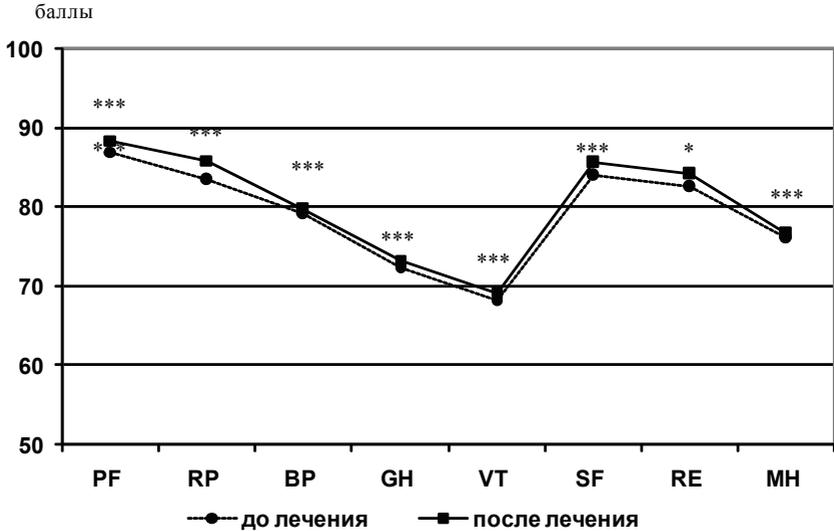
Примечание: \* $p<0,05$ , по сравнению с контролем; \*\* $p<0,05$  по сравнению простым невусом.

Выраженное повышение активности местных неспецифических протеиназ в случаях с МК свидетельствует о повышении деструкции ткани и усиленном истощении компенсаторных механизмов организма при развитии неопластических процессов.

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.

### Результаты исследования качества жизни у пациентов с невусами и меланомой кожи

С целью выявления различий КЖ больных с ДН и МК нами проведен раздельный 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) (рис. 1).

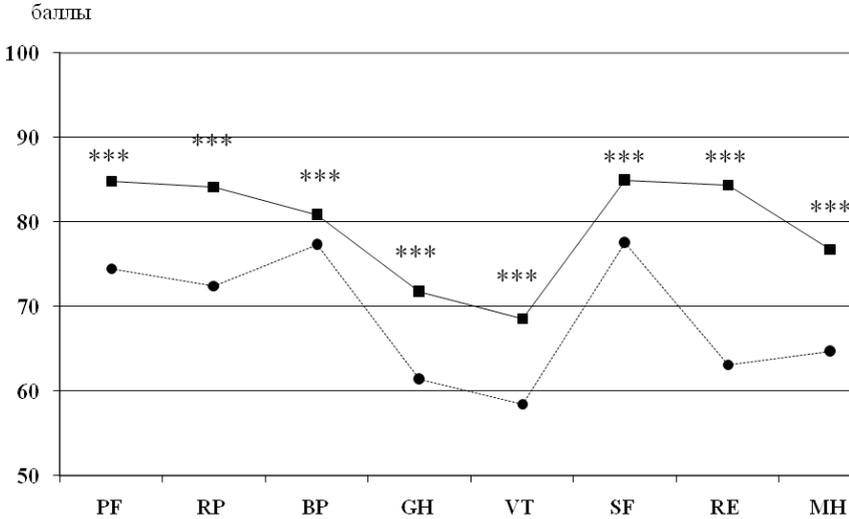


**Рисунок 1.** Показатели качества жизни больных с ДН до и после операционного лечения. Примечание: \*, \*\*, \*\*\* –  $p \leq 0,05$ ,  $0,01$ ,  $0,001$  соответственно.

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±17,42 и 85,54±17,23 баллов. Среднее значение показателя «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», на первом этапе составило 82,54±23,52, на третьем – 84,12±22,53 балла. Среднее значение показателя «психологическое здоровье» на соответствующих этапах исследования составило 76,03±14,37 и 76,68±14,53 баллов.

В группе больных с МК после проведенных лечебных мероприятий отмечалось значительное улучшение по всем составляющим КЖ (рис. 2).



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

### **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.

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.

Алгоритм диагностики и лечения пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи представлен на рисунке 3.

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 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 активная информационная пропаганда среди населения о факторах риска возникновения ЗНО 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;

**Алгоритм диагностики и лечения  
пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи**



**Рисунок 3** – Алгоритм диагностики и лечения пациентов с меланоцитарными новообразованиями.

- 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.

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

- повышение дерматоонкологической грамотности врачей всех специальностей, которое возможно при направлении их 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, направленной именно для каждой онкоонкологической единицы, целесообразно, чтобы любая профилактическая программа носила межведомственный характер и утверждалась на конкретной территории.

### **Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с МНК**

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, подлежавших 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 1-ю группу вошли 147 пациентов, из которых у 19 были простые пигментные невусы и у 128 – диспластические невусы с I – III степенью дисплазии. 2-ю группу составили 118 больных с меланомой в стадии *in situ* и IA. В 3-ю 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 ( $10 \pm 5$  мм), а в 3-й группе было проведено широкое иссечение ( $35 \pm 5$  мм).

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

### 1. Толщина первичной опухоли по Бреслоу (табл.8).

Таблица 8 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 8**

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 (табл. 9)

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 9**

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 (табл. 10).

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 10**

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 (табл. 11, 12)

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 11**

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

<b>Tis</b>	<b>T1a</b>	<b>T1b</b>	<b>T2a</b>	<b>T2b</b>	<b>T3a</b>	<b>T3b</b>	<b>T4a</b>	<b>T4b</b>	<b>Итого</b>
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 12**

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

<b>0</b>	<b>IA</b>	<b>IB</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>III</b>	<b>Итого</b>
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 (табл. 13)** 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, несмотря 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 13

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
<b>иссечение</b>	экономное	экономное	широкое
<b>метастазы в регионарные лимфоузлы</b>	–	–	32 (22,2%)
<b>отдаленные метастазы</b>	–	–	37 (25,7%)
<b>местный рецидив</b>	–	–	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 меланоопасных новообразований. Доступность, относительная простота и практичность оценки прогностических факторов позволяют с успехом использовать их в повседневной клинической практике с целью индивидуализации лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Современная онкоэпидемиологическая ситуация по МК в РК (2005–2014 гг.) характеризуется проградцентным 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 полиморфную 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 акантотических 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 эпителия волосяных фолликулов. В 114 случаях (97 %) ядра клеток были гиперхромны, с наличием митозов и признаками атипии различной степени выраженности.

4. Развитие 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 МК характеризуются увеличением  $\alpha_1$ -ИП и АТА в сыворотке крови и в супернатанте гомогената кожи по сравнению с контрольной группой.

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 меланокитарной 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 (ги столония→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 меланокитов 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,  $\alpha$ -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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. \* Прохоров Д. В. Ультрафиолетовая радиация: участие в патогенетических механизмах старения кожи /Д. В. Прохоров // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. КГМУ им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 2005.– Т.141, ч. 3.– С. 58– 62.

2. Прохоров Д. В. Современные представления о процессе меланогенеза /Д. В. Прохоров // Вестник физиотерапии и курортологии.– 2008. – № 1.– С. 36– 37.

3. \* Прохоров Д. В. Меланома кожи. Этиопатогенетические аспекты на современном этапе /Д. В.Прохоров, Г. Н. Телькиева // Таврический медико-биологический вестник. –2008.–Т. 11, № 4 (44). – С. 263–268.

4. Прохоров Д. В. Патология меланогенеза, гиперпигментация. Этиопатогенез, клиническая характеристика и методы коррекции /Д. В. Прохоров // Вестник физиотерапии и курортологии.–2009.–№ 4.– С. 76–79.

5. \* Прохоров Д.В. Структурные изменения в системе гемостаза у больных меланомой кожи на ранней стадии ее развития /Д. В. Прохоров// Таврический медико-биологический вестник.– 2010.– Т. 13, № 4 (52).– С. 144–45.

6. Прохоров Д. В. Патогенетические аспекты участия ультрафиолетового излучения в возникновении и развитии злокачественных новообразований кожи / Д. В. Прохоров // Вестник физиотерапии и курортологии.–2010. – Т. 16, № 4.– С. 15–17.

7. \* Прохоров Д. В. Анализ ранних дифференциально-диагностических гистологических признаков меланомы кожи /Д. В. Прохоров // Таврический медико–биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 4, ч. 2 (56).– С. 132–134.

8. \* Прохоров Д.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений меланомы кожи в АР Крым /Д. В. Прохоров // Український журнал дерматології, венерології, косметології. –2011.– № 2 (41).– С. 25–28.

9. \* Прохоров Д.В. Гистологические маркеры диспластических невусов /Д. В. Прохоров // Дерматологія та венерологія. –2011.– № 4 (54).– С. 33–36.

10. Прохоров Д.В. Хроническая солнечная инсоляция как фактор канцерогенеза кожи /Д. В.Прохоров, М. Б. Испирьян, М. В. Нгема // Вестник физиотерапии и курортологии.– 2012. – Т.18, № 3.– С. 39–42.

11. \* Прохоров Д. В. Характеристика протеиназ-ингибиторной системы у больных меланомой кожи / Д. В. Прохоров // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 3 (57).– С. 54 – 57.

12. \* Прохоров Д. В. Система протеолиза у пациентов с диспластическими невусами / Д. В. Прохоров // Таврический медико–биологический вестник.– 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3 (58).– С. 188–190.

13. \*Сравнительное изучение протеиназ-ингибиторного потенциала у пациентов с диспластическими невусами и меланомой кожи /Д. В. Прохоров, О. А. Питуло, Л. В. Анисимова, А. В. Кубышкин // Таврический медико – биологический вестник. – 2012.– Т. 15, № 3, ч. 2 (59).– С. 209–211.

14. \* Прохоров Д. В. Комплексная оценка и корреляция показателей систем протеолиза и гемостаза в крови у пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи /Д. В. Прохоров// Таврический медико –биологический вестник.– 2013.– Т. 16, № 1, ч. 3 (61).– С. 151–154.

15. \* Прохоров Д.В. Анализ фибринолитического и антикоагуляционного потенциала крови у пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи /Д. В. Прохоров // Дерматологія та венерологія.– 2013.– № 2 (60).– С. 34 – 37.

16. \* Прохоров Д.В. Особенности изменений базовых показателей гемостаза у больных меланомой кожи /Д. В. Прохоров // Дерматологія та венерологія.– 2010.–№ 3. – С. 34 – 38.

17. \* Прохоров Д.В. Анализ фибринолитического и антикоагуляционного потенциала крови у пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи / Д. В.Прохоров // Дерматологія та венерологія.– 2013.– № 2 (60). – С. 34 – 37.

18. \* Прохоров Д. В. Анализ психологических характеристик личности, тревожности и депрессии у пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи /Д. В.Прохоров, Н. С. Ольшевская, Л. Н. Гуменюк // Медицинская психология. – 2013.– Т. 8, №2 (30).– С. 19 – 22.

19. \* Прохоров Д.В. Скрининг показателей системы гемостаза как возможных первичных маркеров онкогенеза у пациентов с диспластическими невусами / Д. В. Прохоров // Крымський терапевтичний журнал. – 2013. – №2 (21). – С. 157 – 160.

20. \* Прохоров Д. В. Роль маркеров клеточного обновления (VcI-2, p-53) и пролиферации (Ki-67) в диагностике злокачественных меланоцитарных новообразований кожи / Д. В. Прохоров // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – №4 (51). – С. 31 – 36.

21. \* Прохоров Д. В. Комплексная иммуногистохимическая диагностика диспластических невусов / Д. В. Прохоров // Дерматологія та венерологія. – 2013. – №3 (61). – С. 16 – 24.

22. Прохоров Д. В. Анализ экспрессии белка-регулятора апоптоза (p53) в диспластических невусах с I стадией дисплазии / Д. В. Прохоров // Вестник ЮКГФА. – 2013. – №4. – С. 24–26.

23. К вопросу о формировании внутренней картины болезни у больных с меланомой кожи на ранних стадиях развития / Д. В. Прохоров, О. А. Притуло, Н. С. Ольшевская, М. Б. Испирьян // ARS MEDICA. – 2014. – №1 (81) май. – С. 92–96.

24. Прохоров Д. В. Электронно-микроскопические признаки дифференциации меланоцитарных невусов / Д. В. Прохоров, Г. Н. Телькиева, А. А. Давыдова // Научный руководитель. – 2015. – №1(8). – С. 65–73.

25. Прохоров Д. В. Иммуногистохимическое исследование лимфоцитарных маркеров: CD-3, CD-8, CD-56 при меланоцитарных новообразованиях кожи / Д. В. Прохоров, О. А. Притуло, А. А. Давыдова // Научный руководитель. – 2015. – №2(9). – С. 38–43.

26. Прохоров Д. В. Особенности внутренней картины болезни пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи / Д. В. Прохоров, Н. С. Ольшевская, Д. А. Равлюк, М. Б. Испирьян // UNIVERSUM: Медицина и фармакология. Электронный журнал. – 2015. – №12. – URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1801>

27. Прохоров Д. В. Состояние ранней диагностики меланомы кожи в Республике Крым / Д. В. Прохоров, О. А. Притуло, М. Б. Испирьян, Г. Н. Телькиева // Вестник ЮКГФА. – 2015. – №4(73). – С. 23–28.

28. Прохоров Д. В. Дерматоскопическая характеристика диспластических невусов / Д. В. Прохоров, О. А. Притуло, И. В. Решетов // Научная дискуссия вопросы медицины: тр. междунар. конф. – М., 2016. – С. 96–99.

29. Прохоров Д. В. Мониторинг эпидемиологических показателей заболеваемости меланомой кожи и возможности повышения эффективности ее ранней диагностики в Республике Крым / Д. В. Прохоров, О. А. Притуло, М. Ю. Кузнецова // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2016. – Т. 5, №4. – С. 40–43.

\* – работа опубликована в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных журналов Украины, в которых должны быть опубликованы основные научные

результаты диссертации на соискание учёной степени доктора и кандидата наук, и приравнена к работам в журналах, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (Положение об особенностях присуждения ученых степеней и присвоения ученых званий лицам, признанным гражданами Российской Федерации в связи с принятием в Российскую Федерацию Республики Крым и образованием в составе Российской Федерации новых субъектов – республики Крым и города федерального значения Севастополя, утверждённое постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. №723).

### Список тезисов по диссертации

1. К вопросу о формировании необходимости мониторинга активности ультрафиолетовой радиации в АР Крым / Д.В.Проخورов, О. А. Притуло, А. А. Горлов, М.В. Нгема // Український журнал дерматології, венерології, косметології. –2005.– № 3 (18).–С. 196.
2. Проخورов Д.В. Скрининг первичных меланом кожи / Д.В.Проخورов // Теоретические и практические аспекты современной медицины: матер. 79-й межвузовской науч.–практ. конф. студентов, молодых ученых. – Симферополь, 2007.– С. 22.
3. Проخورов Д.В. Диагностика и терапия гиперпигментаций кожи / Д. В. Проخورов // Теоретические и практические аспекты современной медицины: матер. 80-й межвузовской науч.–практ. конф. студентов и молодых ученых. – Симферополь, 2008. – С. 18.
4. Проخورов Д.В. Патогенетические аспекты меланогенеза / Д. В. Проخورов, М. В. Нгема, М. Б. Испирьян // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 251–252.
5. Проخورов Д.В. Первичная скрининговая диагностика состояния системы гемостаза у больных меланомой кожи с помощью DRVVT–теста /Д. В. Проخورов // Актуальні проблеми сучасної медицини. –2009. – Т. 9, № 4 (28). – С. 305.
6. Проخورов Д.В. Иммуногистохимические маркеры меланомы кожи / Д. В. Проخورов // Теоретические и практические аспекты современной медицины: матер. 81-й межвузовской науч.–практ. конф. студентов, молодых ученых. – Симферополь, 2009. – С. 26.
7. Проخورов Д.В. Пигментные новообразования кожи / Д.В.Проخورов, М. В. Нгема, Н. Н. Пасулька // Захворювання шкіри та її похідних. Проблема старіння шкіри: матер. наук.–практ. конф. –Киев, 2009.– С.14–15.
8. Проخورов Д.В. Активность ингибиторов протеиназ у больных меланомой кожи / Д.В.Проخورов, М. Б. Испирьян, В. Н. Смолиенко // Захворювання шкіри та її похідних. Проблема старіння шкіри: матер. наук.–практ. конф. –Киев, 2009.– С.17–18.
9. Проخورов Д.В. Организация раннего выявления злокачественных

новообразований кожи в кожно-венерологических учреждениях /Д. В. Прохоров, О. А. Притуло, М. Б. Испирьян, Марван Якин Нажи Марака // Резистентні до терапії хронічні дерматози, пов'язані з віком: матер. конф. – Киев, 2010. – С.46–47.

10. Прохоров Д.В. Уровень АЧТВ у больных меланомой кожи /Д.В.Прохоров, О. А. Притуло, В. В. Килесса, М. В. Нгема, В. Н. Смолиенко // Вестник морского врача. –2010. – № 9. – С. 234–235.

11. Прохоров Д.В. Патология системы гемостаза у больных меланомой кожи /Д.В.Прохоров, О. А. Притуло, В. В. Килесса, М. В. Нгема, В. Н. Смолиенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010.– № 3 (38).–С. 187.

12. Прохоров Д. В. Определение активности системы протеина с плазмы крови у больных с меланомой кожи /Д. В. Прохоров // Теоретические и практические аспекты современной медицины: матер. 82-й межвузовской науч.-практ. конф. студентов, молодых ученых. – Симферополь, 2010. –С. 50

13. Прохоров Д.В. Анализ ошибок в диагностике меланомы кожи /Д.В.Прохоров, О. А. Притуло, М. В. Нгема, М. Б. Испирьян, В. Н. Смолиенко // Медицинская наука – 2010: матер. Всеукр. науч.-практ. конф. молодых ученых. –Полтава, 2010.– С. 84

14. Прохоров Д. В. Изменения в системе гемостаза у больных меланомой кожи / Д. В.Прохоров // Теоретические и практические аспекты современной медицины: матер. 83-й межвузовской науч.-практ. конф. студентов, молодых ученых.– Симферополь, 2011. – С. 55.

15. Прохоров Д. В. Анализ заболеваемости меланомой кожи в АР Крым за период 2005–2010 годов / Д.В.Прохоров, О. А. Притуло // 1-й конгресс Евро-Азиатская Ассоциация дерматовенерологов. – Киев 2011. – С. 32.

16. Прохоров Д.В. Роль протеолитических ферментов в генезе меланомы кожи /Д. В. Прохоров // Теоретические и практические аспекты современной медицины: матер. 84-й межвузовской науч.-практ. конф. студентов, молодых ученых. – Симферополь, 2012. – С. 61–62.

17. Прохоров Д.В. Значение местных неспецифических протеолитических механизмов в диагностике меланоцитарных новообразований кожи / Д.В.Прохоров, О. А., Притуло, Л. В. Анисимова, М. Б. Испирьян // Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ППСШ: матер. наук.–практ. конф. . –Киев, 2012. – С.116–117.

18. Прохоров Д.В. Невус и меланома кожи: ранняя иммуногистохимическая дифференциация / Д.В.Прохоров, О. А. Притуло, Т. Г. Филоненко // 2-й конгресс Евро–Азиатская Ассоциация Дерматовенерологов. – Москва, 2012. – С. 146.

19. Прохоров Д.В. Оценка активности белка BCL-2 в диспластических невусах в зависимости от степени дисплазии / Д.В.Прохоров //Теоретические и практические аспекты современной медицины: матер. 85-й междунар. науч.-практ. конф.– Симферополь, 2013.– С. 61–62.

20. Прохоров Д.В. Особенности экспрессии белка-регулятора апоптоза (p53) в диспластических невусах /Д.В.Прохоров, Т. Г. Филоненко, Г. Н. Телькиева, М.Ю. Кузнецова // Від клінічних настанов до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматології: матер. наук.–практ. конф. – Київ, 2013.– С. 81–82.

21. Прохоров Д.В. Пролиферативная активность диспластических невусов /Д.В.Прохоров, О. А. Притуло, Т. Г. Филоненко, Г. Н. Телькиева // Тезисы 3–го Международного Конгресса ЕААД, 2013. – Одесса, 2013. – С.180.

22. Прохоров Д.В. Динамика качества жизни больных с меланоцитарными новообразованиями кожи / Д.В. Прохоров, О.А. Притуло, Н.С. Ольшевская, М. Б. Испирьян //Впровадження уніфікованих протоколів в дерматовенерології із урахуванням доказової медицини: матер. наук.–практ. конф. – К., 2014.– С. 92–93.

23. Прохоров Д.В. Интерпретация электронно-микроскопических признаков дифференциации меланоцитарных невусов / Д.В. Прохоров, О. А. Притуло, М. Б. Испирьян, А. А. Давыдова, Г. Н. Телькиева // Сборник тезисов участников I научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки КФУ им. В.И. Вернадского». – Симферополь, 2015. – С.7–8.

24. Прохоров Д.В. Анализ лимфоцитарных маркеров: CD-3, CD-8, CD-56 при меланоцитарных новообразованиях кожи / Д.В. Прохоров, О. А. Притуло, М. Б. Испирьян, А. А. Давыдова// Сборник тезисов участников I научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки КФУ им. В.И. Вернадского». – Симферополь, 2015. – С.9–10.

#### **Список патентов на полезную модель по теме диссертации:**

1. Патент РФ №163342 Способ дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи. Заявка: 2016112617/93, 01.04.2016. Оpubл. 10.07.2016. Авторы: Прохоров Д.В., Притуло О.А., Кубышкин А.В., Анисимова Л.В.

2. Патент РФ №161717 Способ диагностики диспластических невусов. Заявка: 2016105733/93, 18.02.2016. Опубликован 27.04.2016. Авторы: Прохоров Д.В., Притуло О.А., Филоненко Т.Г., Телькиева Г.Н.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

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

Подписано к печати 22.03.2017.  
Формат 60x90 1/16. Физ. печ. л. 3,0. Усл. печ. л. 2,79.  
Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Печать офсетная.

Отпечатано на полиграфическом оборудовании  
в ООО «Эльиньо», Республика Крым, Россия

