

СОКОЛОВА

Анна Викторовна

**РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА,
МОНИТОРИНГА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ПИГМЕНТИРОВАННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ НА
ОСНОВЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

14.01.10 — Кожные и венерические болезни

14.01.12 — Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Екатеринбург–2018

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, профессор

Малишевская Нина Петровна
Демидов Лев Вадимович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии, заведующий

Молочков Владимир Алексеевич

доктор медицинских наук
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет пищевых производств", кафедра кожных и венерических болезней, профессор

Ламоткин Игорь Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор
Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель

Старинский Валерий Владимирович

Ведущее научное учреждение:

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

Защита диссертации состоится «___»_____2019 года в ___ час. ___ мин. на заседании Диссертационного совета Д 208.072.10 при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова,1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___»_____2018 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Шарова Наталья Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Опухоли кожи составляют наиболее частую разновидность новообразований у человека. Высокий риск малигнизации некоторых новообразований кожи наряду с их значительной распространенностью создает существенную проблему как для врачей первичного звена, так и для амбулаторных специалистов (дерматологов, онкологов, хирургов, врачей общей практики, косметологов, гинекологов и т.д.), поскольку в одних случаях сложно избежать гипердиагностики, в других — своевременно выявить малигнизацию на ранних стадиях.

Меланоцитарные невусы являются самыми распространенными доброкачественными новообразованиями кожи. Более чем у 98% лиц белой расы еще в раннем детстве развивается как минимум один невус (Valiukeviciene S., Gollnick H., 2005). По данным ряда авторов, частота трансформации предшествующих меланоцитарных невусов в меланому варьирует в широких пределах — от 8,4 до 50% случаев (Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., 2005; Молочков В.А., 2007; Старинский В.В., Грецова О.П., 2011; Гельфонд М.Л., 2012; Кубанова А.А., 2014; LeVoit P.E., Burg G., 2006). Большинство меланом возникает *de novo*, и только в одной трети случаев меланомы развивается на фоне существующего невуса (Pampena R., Kyrgidis A., Lallas A. et al, 2017).

Меланомы кожи (МК) являются высокозлокачественной опухолью визуальной локализации и составляет 12,3% от всех регистрируемых онкологических заболеваний кожи (2016 г.), при этом 70-75% всех случаев смерти от злокачественных заболеваний кожи обусловлены меланомой. Меланомы кожи обладают способностью не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и к развитию отдаленных метастазов (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2002; Конопацкова О.М., 2003; Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., 2010).

В течение последних 15 лет в РФ отмечается рост заболеваемости МК на 70% (Дубенский В.В., Редько Р.В., 2002; Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., 2005; Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю., 2005; Малишевская Н.П., Игликов В.А., 2010; Чиссов В.И., Старинский В.В., 2013). Регистрируются случаи заболеваемости меланомой кожи детей, в том числе в возрасте от 0 до 14 лет.

К сожалению, показатель активного выявления больных меланомой кожи в Российской Федерации по-прежнему находится на неудовлетворительном уровне. Удельный вес больных, выявленных активно, в 2014 г. в РФ составил лишь 19,9%. Одновременно при диагностике меланомы сохраняются недопустимо высокие

показатели выявления больных на поздних (III-IV) стадиях опухолевого процесса. Показатель запущенности при МК в 2011-2014 гг. составлял 25,8-22,1% (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2015).

Эпидемиологические исследования указывают на территориальную вариабельность онкоэпидемиологической ситуации по МК. Приоритетные направления ранней диагностики и профилактики меланомы кожи среди населения должны основываться на региональных эпидемиологических особенностях как среди всей популяции РФ, так и у отдельных групп населения, проживающих на определенных территориях (Малишевская Н.П., 2010; Чиссов В.И., Старинский В.В., 2012; Имянитов Е.Н. 2012; Leiter U., Garbe C., 2008; Chen S.T., Geller A.C., 2013).

Своевременная диагностика меланомы кожи, особенно ранних форм, является важной клинической и организационной задачей, так как выживаемость при адекватном лечении находится в прямой зависимости от стадии опухолевого процесса. В связи с этим актуальным вопросом остается дифференциальная диагностика меланомы кожи, диспластических и доброкачественных меланоцитарных невусов, так как от точности диагностики зависит абластичность вмешательства при меланоме, с одной стороны, и необходимость соблюдения косметических подходов, с другой стороны.

Важным этапом в реализации мероприятий по ранней диагностике ЗНО кожи, в том числе меланоме, стало широкое внедрение в практику неинвазивного метода диагностики — стандартной дерматоскопии (Малишевская Н.П., Соколова А.В., 2001; Соколова А.В., 2003; Сергеев А.Ю., Сергеев В.Ю., 2008; Демидов Л.В., Утяшев И.А, Харкевич Г.Ю., 2013; Дж. Боулинг, 2013; Мордовцева В.В., Сергеев Ю.Ю., 2017). В РФ дерматоскопия включена в Порядок оказания медицинской помощи больным по профилю «Дерматовенерология» и «Косметология», а наличие дерматоскопов является стандартом оснащения всех кожно-венерологических и медицинских косметологических кабинетов.

С развитием цифровых технологий к диагностическим алгоритмам добавились методы компьютерной обработки изображений, полученных при проведении дерматоскопии (Соколов Д.В., Булычева И.В., Демидов Л.В. и др., 2009; Tardos A., Murdoch R., Stevenson J., 2009; Ламоткин И.А., 2011; Радионов В.Г., Радионов Д.В., 2011; Саламова И.В., Мордовцева В.В., 2016), а также различные новые компьютерные методы для повышения точности диагностики новообразований кожи.

Современным методом неинвазивного изучения поверхностных слоев кожи является спектрофотометрический внутридермальный анализ (СИАскопия)

новообразований. Получаемые в ходе исследования изображения (СИА-сканы) дают ценную для дифференциальной диагностики информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм (Moncrieff M., 2008; Emery J.D., Walter F.M., Morris P.C., 2012). Однако в настоящее время существуют немногочисленные исследования и публикации на эту тему, что определяет актуальность дальнейшего изучения возможностей практического использования метода в дерматологии и онкологии.

В последние годы одним из методов неинвазивного обследования новообразований кожи стала конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ), которая позволяет в условиях *in vivo* отображать в реальном времени микроанатомические кожные структуры. В сочетании с клинической оценкой и дерматоскопией, КЛСМ становится ценным дополнительным инструментом для неинвазивной диагностики опухолей кожи (Eichert S., Mohrle M., Breuninger H. et al., 2010; Кубанова А.А., Чикин В.В., Штиршнайдер Ю.Ю. и др., 2014; Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., Кузнецова Е.В. и др., 2016).

Окончательно не изучен вопрос о значении для диагностики меланомы кожи на ранних стадиях определения таких групп онкомаркеров, как S100, CD44. В современной литературе нам не удалось найти работ, сочетающих диагностическое значение протеомного анализа с данными клинического и инструментальных методов исследования пациентов с новообразованиями кожи.

В целом, для решения проблемы ранней диагностики меланомы разработка диагностического алгоритма, сочетающего синтетический анализ индивидуальных анамнестических особенностей, результаты клинического и дерматоскопического обследования, особенно в сложных диагностических случаях, спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии очагов, подозрительных на меланому, при отсутствии инвазивности позволит достичь результатов, сопоставимых с гистологическим заключением. Решение этой актуальной задачи здравоохранения может иметь значительные медико-социальные и экономические последствия.

Вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Разработка диагностического алгоритма обследования пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием современных неинвазивных методов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительное эпидемиологическое исследование по изучению заболеваемости и современному состоянию ранней диагностики меланомы кожи в Российской Федерации.

2. Изучить нозологическую структуру заболеваемости новообразованиями кожи по обращаемости пациентов к врачам дерматологам и косметологам; исследовать эффективность клинического осмотра с использованием стандартной дерматоскопии; установить частоту расхождения диагнозов с результатами гистологических заключений, причины случаев гипо- и гипердиагностики меланомы кожи.

3. Установить спектр референтных диагностических значений СИАграфических изображений для доброкачественных меланоцитарных и диспластических невусов, меланомы кожи на ранних стадиях, в том числе ее беспигментных вариантов.

4. Определить чувствительность, специфичность и диагностическую точность метода спектрофотометрического интрадермального анализа для диагностики диспластических невусов и меланомы кожи, в зависимости от клинического опыта работы дерматолога. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи с использованием метода СИАскопии.

5. Разработать способ оценки СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи с использованием автоматизированной оптико-электронной системы колориметрического анализа, исключающего субъективизацию.

6. Определить диагностическую ценность (чувствительность, специфичность, диагностическую точность) неинвазивного метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в дифференциальной диагностике меланомы кожи.

7. Изучить целесообразность определения онкомаркеров S100, CD44 у пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики.

8. Разработать комплексный алгоритм дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием современных неинвазивных методов диагностики.

Научная новизна исследования

Получены новые сравнительные эпидемиологические данные по современному состоянию заболеваемости и ранней диагностике меланомы кожи в восьми федеральных округах Российской Федерации, включая Уральский Федеральный округ.

Получены новые эпидемиологические данные о нозологической структуре новообразований кожи по обращаемости пациентов к врачам дерматовенерологам и косметологам; установлена частота расхождения клинических диагнозов и гистологических заключений, причин гипер- и гиподиагностики меланомы кожи на амбулаторном этапе диагностического маршрута больных.

Структурированы клинические ситуации, при которых рекомендовано дополнительное обследование современными неинвазивными методами диагностики новообразований кожи.

Впервые определен спектр референтных диагностических значений СИАграфических изображений для доброкачественных меланоцитарных невусов, диспластических невусов, меланомы кожи на ранних и поздних стадиях, беспигментной меланомы кожи.

Разработана схема алгоритма дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (патент РФ № 95140 от 04.08.15). Разработана методика автоматизированного оптико-электронного цифрового анализа СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи.

Получены новые данные об эффективности метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии при обследовании пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях, в том числе при беспигментной меланоме.

Разработана схема организации поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов — спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (патент РФ № 108829 от 24.05.18).

Практическая значимость

Сочетанное применение данных клинического, спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для

обследования пациентов с пигментированными новообразованиями кожи позволит с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику меланоцитарных новообразований кожи. На основании комплексной оценки данных клинической экспертизы, стандартной дерматоскопии, спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной микроскопии разработан алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи в сложных диагностических случаях.

Для практического здравоохранения разработано в соавторстве и внедрено пособие для врачей по организации диспансерного наблюдения больных с предопухоловой патологией кожи, пособие для врачей «Протокол дерматоскопического исследования и рекомендации по проведению дерматоскопии новообразований кожи» с включением перечня клинических ситуаций, при которых рекомендуется дополнительное исследование современными неинвазивными методами.

Разработано (в соавторстве) и внедрено электронное пособие для врачей по дерматоонкологии.

Разработан (в соавторстве) и внедрен аннотированный Атлас «Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)», в котором представлен фотоархив клинических случаев различных новообразований кожи, в том числе меланоцитарных, написана глава «Неинвазивные методы диагностики меланомы кожи». На основании полученных данных разработан алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (СИАскопии).

Схема организации поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов диагностики включена в пособие для врачей, разработанное для практического здравоохранения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Патогномичным признаком ранней и поздней меланомы кожи является появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина. Во всех случаях меланомы кожи, в том числе на ее ранних стадиях и беспигментной форме, при анализе распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане в 100% случаев отмечается наличие сразу двух феноменов — бледных областей и эритематозного ареола вокруг новообразования. Для диагностики пигментированных форм меланомы кожи при проведении спектрофотометрического интрадермального

анализа СИАграф общего меланина имеет значение только на поздних стадиях течения опухолевого процесса. Более высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность имеет метод оптико-электронного колориметрического анализа СИАсканов меланоцитарных новообразований кожи, в том числе при ранних стадиях меланомы кожи.

2. Диагностика меланомы кожи методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии достоверна только при наличии одного или двух основных критериев злокачественности: клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и признаков нарушения сосочковой архитектуры базального слоя. Ориентация на дополнительные и малые диагностические критерии целесообразна только при наличии основных критериев.

3. В сложных диагностических случаях при подозрении на меланому кожи алгоритм поэтапного дополнительного обследования пациентов включает синтетический анализ анамнестических данных, результатов визуального клинического осмотра с применением не только стандартной дерматоскопии, но и других неинвазивных методов диагностики — спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, что позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи.

Внедрение результатов диссертации в практику

Атлас «Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)» внедрен в практическое здравоохранение 18-ти областных и краевых диспансеров, кафедр кожных и венерических болезней 18-ти медицинских университетов, атлас получили 837 специалистов различных территорий РФ, оформлены 8 актов внедрения.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения хронических дерматозов ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», многопрофильной клиники ООО «Клиника «Уральская».

Результаты работы Соколовой А.В. включены в лекционный курс образовательной программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по дерматовенерологии (модуль «Дерматоонкология»), в цикл повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Дерматовенерология» и «Косметология» ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», в цикл тематического усовершенствования «Дерматоонкология с основами

дерматоскопии», а также в учебный процесс кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Диссертация прошла апробацию на заседании ученого совета при государственном бюджетном учреждении Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» 11 мая 2018 года (протокол № 7).

По материалам работы представлены устные доклады на межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология: вопросы повышения качества и доступности специализированной медицинской помощи» (г. Екатеринбург, 2013 г.); заседаниях научно-практического общества дерматовенерологов Свердловской области (г. Екатеринбург, 2014, 2017 г.); Междисциплинарной конференции Свердловского областного онкологического диспансера «Диагностика и лечение новообразований кожи» (г. Екатеринбург, декабрь 2014 г.); Межрегиональной конференции дерматологов и косметологов Уральского федерального округа (г. Екатеринбург, 2014 г.); Межрегиональной конференции дерматологов и косметологов (г. Екатеринбург, 2015 г.); 70 Научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2015 г.); Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (г. Екатеринбург, 2017 г.); XVII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2017 г.); Ежегодной конференции ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» (г. Москва, 2018).

Результаты исследования были представлены в постерных докладах на 13 международных конгрессах и симпозиумах: 22-ом конгрессе Европейской академии дерматологии и венерологии EADV (г. Стамбул, Турция, 2013 г.); 15-ом мировом конгрессе по раку кожи (WCCS) (г. Эдинбург, 2014 г.); 1-ом Евро-Азиатском конгрессе по меланоме кожи (г. Сараево, 2014 г.); 1-ом интернациональном конгрессе по фотодерматологии и раку кожи (г. Тбилиси, 2014 г.); 23-ем EADV конгрессе (г. Амстердам, 2014 г.); 12-ом EADV Spring Symposium (г. Валенсия, 2015); 4-ом мировой конгресс по дерматоскопии World Congress of Dermoscopy (г. Вена, 2015 г.); 24-ом EADV Congress (г. Копенгаген, 2015 г.); 11-ом EADO Congress и 8-ом World meeting of Interdisciplinary Melanoma /Skin Centers (г. Марсель, 2015 г.); 13-ом EADV Spring Symposium (г. Афины, 2016 г.); 16-ом World Congress on Cancers

of the Skin и 12-ом EADO конгресс (г. Вена, 2016 г.); 25-ом EADV Congress (г. Вена; 2016г.); 26-ом EADV Congress (г. Женева, 2017 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 29 работ (из них 12 статей — в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертационного исследования, 13 — в зарубежных изданиях), 3 пособия для врачей, в том числе электронное учебное пособие «Дерматоонкология», аннотированный атлас «Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)»; получено 2 патента РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах исследования. Проведен информационно-аналитический поиск и анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме работы, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. При участии научных консультантов определены цель и задачи научной работы, разработан дизайн проведения исследования. Разработана стандартизованная анкета опроса больного с пигментированным новообразованием кожи, включающая в себя 8 базовых блоков (общую информацию о больном, анамнестические данные, анализ факторов риска возникновения злокачественного новообразования кожи, данные осмотра пациента, клинические признаки новообразования, данные дерматоскопии, спектрофотометрического интрадермального анализа, гистологического исследования новообразования). Проведен визуальный осмотр всего кожного покрова и патологических очагов у пациентов, обратившихся на амбулаторный прием, стандартная дерматоскопия и спектрофотометрический интрадермальный анализ новообразований. По показаниям с диагностической целью проведено удаление новообразований пациентов радиоволновым методом с дальнейшим направлением материала на гистологическое исследование в лицензированную патоморфологическую лабораторию Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург). Автором пройдено очное обучение по использованию метода конфокальной микроскопии в департаменте дерматологии университета г. Модена региона Эмилия (Италия, 2014). Систематизированы и внесены в электронную базу данных все полученные результаты, выполнена статистическая обработка материала. Результаты проанализированы, обсуждены с

научными консультантами, сопоставлены с литературными данными, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации, разработан диагностический алгоритм. Оформление диссертационной работы выполнено автором лично, публикации и презентации докладов по материалам диссертации подготовлены в соавторстве и лично автором.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения и 8 глав, содержащих обзор литературы, описание методов исследования, результаты собственных исследований, а также их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 236 российских (63) и зарубежных (173) авторов. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 2 схемами и 64 рисунками, в том числе фотографиями собственных наблюдений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в Государственном бюджетном учреждении Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (директор — доктор медицинских наук, профессор Н.В. Кунгуров). Основными базами исследования являлись многопрофильная клиника «Уральская» (ООО «Клиника «Уральская»), ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» (ГБУЗ СО «СООД»). Исследование проведено в несколько этапов на несвязанных выборках и по неоднородному дизайну, включающему ретроспективную и проспективную части.

Ретроспективная часть включала исследование эпидемиологической ситуации по статистическим материалам по меланоме кожи в Российской Федерации, в каждом из 8 Федеральных округов, а также на уровне всех субъектов Федерации Уральского Федерального округа за 2016 год. Проанализированы данные об абсолютных показателях заболеваемости меланомой (С43), грубых и стандартизованных показателях общей заболеваемости населения, мужской и женской популяции, динамика показателей распространенности МК в РФ, грубых и стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО кожи за период 2006-2016 годы в РФ, их общий и среднегодовой темп прироста, показатели заболеваемости

МК в различных возрастных группах населения РФ, в том числе детей. Для оценки состояния диагностики меланомы кожи проведён анализ удельного веса больных меланомой, выявленных активно, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, а также умерших в течение первого года с момента установления диагноза (первогодичная летальность) за период 2006-2016 гг. (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2017; Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2018), % изменения к первоначальному уровню.

Проведено ретроспективное исследование по изучению показателей ошибочных диагнозов по обращаемости пациентов с новообразованиями кожи в поликлинику ГБУЗ СО «СООД». Исследование проведено на основании анализа амбулаторных медицинских карт пациентов, направленных онкологами, терапевтами, дерматовенерологами при возникновении сложностей в дифференциальной диагностике новообразований кожи и подозрении на злокачественный процесс. Группа больных с НОК, обратившихся в поликлинику ГБУЗ СО «СООД» за октябрь-декабрь 2016 года составила 340 человек. Показатель гиподиагностики рассчитывали как отношение неверно диагностированных случаев ко всем случаям новообразованиям кожи в данной группе.

Для изучения доли пациентов с новообразованиями кожи ретроспективно проанализирована обращаемость пациентов в дерматовенерологическое отделение МБУ ЦГКБ № 1 Октябрьского района г. Екатеринбурга, население которого составляет 145322 человек, за 2016 год. По данным статистики, в 2016 году зарегистрировано 12524 первичных обращений на дерматологический прием.

Проспективная часть включала одномоментное исследование с целью изучения анализа распределения ранговых значений нозологий в структуре обращаемости пациентов косметологического профиля. В исследуемую группу были включены 956 пациентов, последовательно обратившихся к врачам косметологам в возрасте от 8 до 80 лет.

Проведено одномоментное исследование с целью изучения распространенности новообразований кожи, в том числе меланомы кожи, среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью к врачу дерматовенерологу, а также уточнения чувствительности и специфичности визуального клинического осмотра и дерматоскопии как первичных методов диагностики, доступных для использования на амбулаторном приеме. Для решения данной задачи проведен клинический осмотр и дерматоскопическое исследование 1030 новообразований кожи у 800 пациентов, последовательно обратившихся на прием к дерматовенерологу. В выборку включены все пациенты с верифицированными диагнозами НОК, в том числе пациенты с меланомой кожи на ранних (I-II) стадиях и

диспластическими невусами, когда правильная и своевременная диагностика наиболее важна для дальнейшего прогноза течения заболевания. Из них в 441 случае выполнено удаление новообразований радиоволновым или хирургическим методом. Показаниями для удаления и последующего гистологического исследования явились: подозрение на меланому кожи, диспластический невус, все случаи сложной дифференциальной диагностики, а также все пигментированные новообразования, находящиеся в местах постоянного или подлежащие удалению с косметической целью. В случаях подозрения на меланому кожи пациенты направлялись в ГБУЗ СО «СООД» для эксцизионной биопсии, экспертного патоморфологического исследования и при подтверждении диагноза — последующего лечения. В этих случаях гистологическое исследование материала проводилось в ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». В случаях доброкачественных новообразований удаление выполнено радиоволновым методом в многопрофильной клинике «Уральская» под местной анестезией. Гистологическое исследование материала проводилось в патоморфологической лаборатории ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга.

С целью определения спектра референтных диагностических признаков СИАграфических изображений для доброкачественных меланоцитарных и диспластических невусов, меланомы кожи проведено спектрофотометрическое интрадермальное исследование 200 новообразований в случаях сложной дифференциальной диагностики с 2014 по 2016 годы, что явилось независимым от изучения распространенности этапом выполняемой работы. По каждому из представленных случаев имелось гистологическое заключение. В выборку вошли пациенты с доброкачественными меланоцитарными невусами (n=74), диспластическими невусами (n=62), меланомой кожи на ранних (I-II) стадиях течения опухолевого процесса (n=14), меланомой кожи на поздних стадиях (n=48), беспигментной меланомой кожи (n=2). Для СИАскопии использовано оборудование медицинское дерматоскопическое: диагностический сканер для контактной СИАскопии SIAscope V в комплекте Mole Mate (Astron Clinica, Cambridge, UK), регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/01206.

Для определения чувствительности, специфичности и диагностической точности метода спектрофотометрического интрадермального анализа для диагностики диспластических невусов и меланомы кожи, в зависимости от клинического опыта работы дерматовенеролога, проведен одномоментный кластерный сравнительный анализ СИАграфических изображений 200 меланоцитарных новообразований кожи по электронной базе СИАсканов обследованных пациентов. Для решения данной задачи применен кластерный метод

с использованием средних кластерных величин, где в качестве кластерной единицы выступал дерматовенеролог с различным клиническим опытом работы. Поскольку рекомендуется включать не менее 4 кластеров в каждую группу (O. S. Ukoumunne et al., 1999), были образованы две группы (по четыре врача в каждой из них): дерматовенерологи с клиническим опытом работы более пяти лет и менее трех лет. С учетом четырех специалистов, вошедших в каждую группу и оценивавших все СИАсканы, эффективность метода рассчитывалась соответственно на 800 комплексов изображений.

Для разработки способа оценки СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи с использованием автоматизированной оптико-электронной системы колориметрического анализа (ОЭСКА), исключающего субъективизацию анализа, проведено сравнение диагностической точности заключений, основанных только на данных осмотра СИАсканов, и заключений, данных на основе использования известной балльной системы оценки (Powell J., Moncrieff M., Hell P., 2002). Выполнено одномоментное исследование СИАграфических изображений 200 меланоцитарных новообразований кожи с помощью авторской ОЭСКА меланоцитарных новообразований, оценка ее диагностической точности, чувствительности и специфичности.

С целью определения диагностической точности, чувствительности и специфичности конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) проведено исследование 18 меланоцитарных новообразований у 15 пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики с помощью медицинского оборудования — клинического конфокального микроскопа Vivascope 1500 (Lucid Inc, США) в режиме реального времени в ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (г. Екатеринбург). В приборе использован диодный лазер с длиной волны 830 нм и мощностью не более 35 мВт на поверхности кожи. В качестве иммерсионной среды между линзой объектива и адгезивным окошком использовали плотный гель для ультразвука (Германия). Сканирование проводили с помощью 30-кратного иммерсионного объектива с фокусным расстоянием 5,3 мм. Каждое полученное изображение соответствовало горизонтальному срезу на выбранной глубине с полем наблюдения площадью $0,5 \times 0,5$ мм, поперечным разрешением 1,0 мкм и продольным разрешением 3-5 мкм (Pascale Guitera et al., 2013). Для каждого новообразования был получен массив изображений (конфокальные срезы), начиная с рогового слоя и заканчивая сосочковым слоем. В случае больших по размеру новообразований, которые не полностью попадали в поле наблюдения, сканирующее устройство перемещалось в несколько локализаций.

Для каждого новообразования получали более 100 снимков, которые интерпретировались автором, прошедшим специальное обучение по конфокальной микроскопии в департаменте дерматологии университета г. Модена региона Эмилия (Италия, 2014).

С целью изучения целесообразности определения содержания белков S100 и sCD44std у пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических ситуациях проведено исследование сыворотки крови 24 пациентов с установленными диагнозами диспластических невусов (75%) и меланомы кожи (25%). Для определения в сыворотке крови уровня S100 использован твердофазный неконкурентный иммуноферментный метод (модификация — прямая «сэндвич»-технология) на основе тест-системы «CanAg S100 E1A» (Fujirebio Diagnostics, Швеция). Для методики определения CD44 использован иммуноферментный набор для количественного определения человеческого sCD44std - Human sCD44std Platinum ELISA (производство Bender MedSystems, № BMS209/2). На основании показателей чувствительности и специфичности, с целью изучения эффективности метода определения онкомаркеров для выявления меланомы кожи как метода дифференциальной диагностики проведен ROC-анализ диагностической ценности белка s100 и sCD44std в сыворотке крови пациентов.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных и связанных выборок) и непараметрических (тесты Вилкоксона, Манна–Уитни, точный критерий Фишера, χ^2) критериев. При нормальном распределении данные представлены через среднее (M) и стандартное отклонение (CO). Данные, не имеющие нормального распределения, выражены через медиану (Me). Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$. При сравнении трех групп по количественному признаку использовался метод Краскела-Уоллиса, при выявлении различий этим методом проводилось попарное сравнение групп с использованием метода Манна-Уитни с поправкой Бонферрони при оценке значений p . Сравнение трех групп по качественному признаку проводилось в таблицах сопряженности с использованием критерия хи-квадрат. При обработке данных использовалась модификация метода анализа intention-to-treat и проводился расчет показателя NNT (numberneedtested). В работе он нашел отражение в качестве «показателя гиподиагностики», когда исходы диагностики диспластических невусов и меланом рассматривались в группах с учетом опыта работы дерматолога и используемого им способа диагностики меланоцитарных новообразований. Использовалась программа «Statistica 8.0» (Statsoft Inc., США), MS Excel (Microsoft).

Все дополнительные исследования по дифференциальной диагностике исследования новообразований кожи проводились с информированного согласия пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное сравнительное аналитическое эпидемиологическое исследование по изучению современной онкоэпидемиологической ситуации по меланоме кожи показало, что динамика показателей заболеваемости за период 2006-2016 гг. характеризуется прогрессивным ростом грубых показателей заболеваемости меланомой населения Российской Федерации (прирост 36,94%). Среднегодовой темп прироста грубого показателя заболеваемости меланомой за период 2006–2016 гг. составил 3,07% и является одним из самых высоких среди других локализаций ЗНО, уступая лишь раку кожи (3,54%) и опухолям головного мозга и другим органам ЦНС (3,38%), значительно превышая среднегодовой показатель прироста заболеваемости всеми ЗНО (1,94%) (таблица 1).

Более высокий среднегодовой темп и общий прирост заболеваемости МК регистрируется у мужского населения РФ (3,54% и 44,03% против 2,8% и 33,04% у женщин).

Таблица 1 — Динамика грубых и стандартизованных показателей заболеваемости меланомой кожи населения Российской Федерации (мировой стандарт) за период с 2006 по 2016 год

Население РФ	Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения				Среднегодовой темп прироста, %		Общий прирост, %	
	2006		2016		грубый	стандарт.	грубый	стандарт
	грубый	стандарт.	грубый	стандарт.				
Все население	5,17	3,56	7,13	4,45	3,07	2,03	36,94	22,83
Мужчины	4,08	3,28	6,0	4,30	3,54	2,41	44,03	27,75
Женщины	6,10	3,85	8,10	4,70	2,80	1,81	33,04	20,11

Общий прирост стандартизованных показателей заболеваемости МК (22,83%) населения РФ за период 2006-2016 гг. также значительно превышает показатель общего прироста (10,03%) по всей онкологической заболеваемости, а среднегодовой темп прироста заболеваемости меланомой (2,03%) в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической заболеваемости (0,93%).

Удельный вес меланомы среди ЗНО кожи составил 12,3%, среди всех впервые выявленных в 2016 г. онкологических заболеваний населения России возрос до 1,74% (+8,8% относительно 2015 г.). Распространенность меланомы в Российской Федерации (численность контингента больных на 100 тыс. населения) в 2006–2016

гг. варьировала в пределах 39,7 (2006 г.) до 59,3 (2016 г.) и за анализируемый период возросла на 49,4%. Индекс накопления контингента больных меланомой увеличился с 8,0 до 9,0 (+12,5%).

Заболеваемость меланомой населения 8 федеральных округов России в стандартизованных показателях варьировала от 2,82 в Северо-Кавказском ФО до 5,64 — в Северо-Западном ФО; коэффициент вариабельности стандартизованных показателей (max/min) — 2 (табл. 2).

Таблица 2 — Заболеваемость меланомой кожи населения различных федеральных округов России в 2016 г.

Субъекты Федерации	Всё население			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		Грубый	Стандартизованный	ошибка
Российская Федерация	10454	7,13	4,45	0,05
Центральный ФО	3234	8,26	4,76	0,09
Северо-Западный ФО	1300	9,37	5,64	0,17
Южный ФО	1249	7,62	4,62	0,14
Северо-Кавказский ФО	347	3,56	2,82	0,16
Приволжский ФО	2041	6,88	4,36	0,10
Уральский ФО	747	6,06	4,08	0,16
Сибирский ФО	1141	5,90	3,88	0,12
Дальневосточный ФО	395	6,38	4,25	0,22

В гендерной структуре впервые заболевших меланомой в 2016 г. в РФ преобладали женщины — 61,01%, доля мужчин составила 38,99%. Анализ гендерных особенностей заболеваемости меланомой кожи показал, что уровень заболеваемости женщин в России в грубых показателях составляет 8,10 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный — 4,70; мужчин, соответственно, 6,00 и 4,30 случаев на 100 тыс. мужского населения.

Средний возраст больных меланомой в 2016 г. (61 год) значительно (на 8-9 лет) меньше среднего возраста больных другими ЗНО кожи (69,5 лет) как у мужчин (60,5 лет), так и у женщин (61,4 года).

Анализ показателей заболеваемости МК в разных возрастных группах российской популяции показал, что наиболее высокие «грубые» показатели заболеваемости МК регистрируются в старших группах населения: 65 и старше (от 20,62 до 24,24 случаев на 100 тыс. населения; рис. 1).

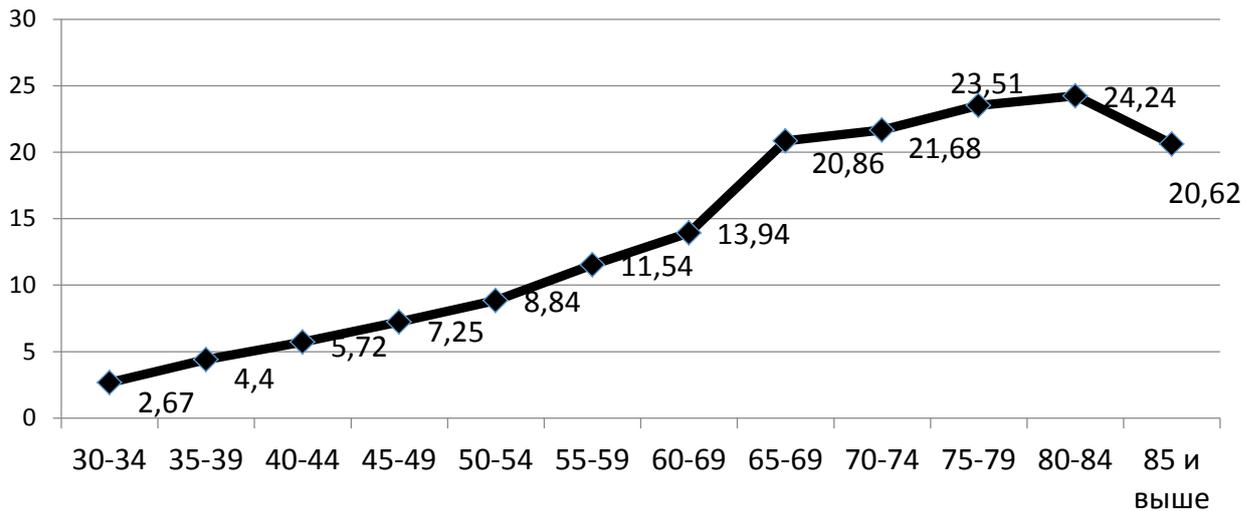


Рисунок 1 — Показатели заболеваемости МК в России в различных возрастных группах от 30 лет и старше в 2016 году (число впервые выявленных больных на 100000 населения соответствующего возраста)

Самый высокий грубый показатель заболеваемости мужчин меланомой — в возрасте 80–84 лет (28,97 на 100 тыс. населения), женщин — в том же возрасте (22,52 на 100 тыс. женского населения).

Удельный вес всех больных до 30 лет (328 человек) составил 3,14%.

В 2016 году в Российской Федерации выявлено 12 случаев меланомы у детей в возрасте от 0 до 14 лет (7 — у девочек и 5 — у мальчиков). В возрасте 15-19 лет было выявлено 34 пациента, среди которых преобладали девушки (19 человек — 55,9%), доля юношей составила 44,1% (15 человек). Доля детей (0-17 лет) среди всех впервые выявленных больных МК составила 0,44% (46 случаев).

Составлена картограмма, отражающая вариабельность показателей заболеваемости меланомой кожи в 8 Федеральных округах РФ, в которых грубые показатели заболеваемости варьировали от 3,56 в Северо-Кавказском до 9,37 в Северо-Западном ФО (коэффициент вариабельности — 2,6), стандартизованных показателей от 2,82 до 5,64 соответственно (коэффициент вариабельности — 2,0) (рис. 2).

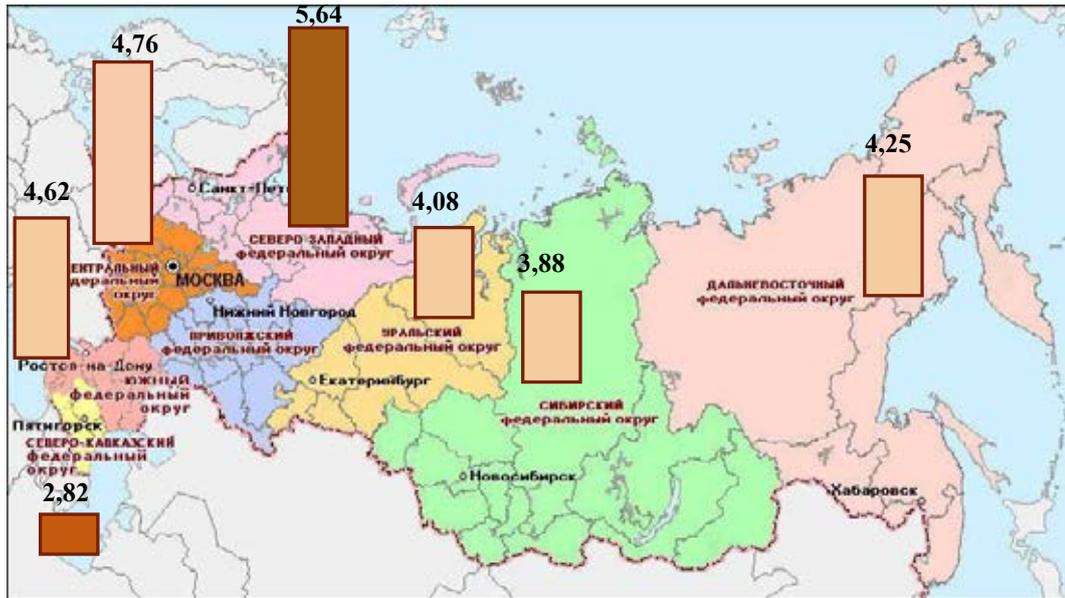


Рисунок 2 — Картограмма показателей заболеваемости меланомой кожи в РФ в 2016 году в стандартизованных показателях

Грубый показатель смертности от меланомы в РФ в течение 2006-2016 годов находился в диапазоне 2,13–2,52 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста «грубых» показателей смертности от меланомы кожи в России составил 1,50%, общий прирост за 2006-2016 гг. — 16,32%. Сравнительный анализ показал, что по всем ЗНО за этот же период общий прирост показателя смертности составил 0,0%, а среднегодовой темп прироста смертности от меланомы выше лишь по раку мозга (2,36%), поджелудочной железы (2,01%), печени (1,77%).

Средний возраст умерших от МК в 2016 г. (3701 человек) составил 63,9 лет (мужчин — 61,9, женщин — 65,6). Сравнительный анализ показал, что средний возраст умерших от других ЗНО кожи — 73,7 года, у мужчин — 69,7, женщин — 77,2 года, то есть средний возраст умерших от МК мужчин на 8 лет, а женщин — на 11,6 года меньше, чем умерших от других новообразований кожи (рака кожи).

Результаты анализа показателей, характеризующих состояние организации выявления больных меланомой кожи, показали, что активное выявление больных МК в РФ по-прежнему находится на неудовлетворительном уровне, составив в 2016 году 25,8% (т.е. лишь каждый 4-ый пациент в РФ выявляется активно), несмотря на то, что меланома — опухоль визуальной локализации (табл. 3). Выявлена значительная вариабельность этого показателя среди 8 Федеральных округов России: от 11,1% в Северо-Кавказском ФО до 30,5% в Приволжском, а среди 86 субъектов РФ, показатель активного выявления больных МК варьирует от 0,0 до 87,5%. Однако при этом установлен неуклонный рост показателя активного выявления больных МК, который в период с 2006 по 2016 гг. вырос с 9,5% до 25,8% (+171,6%).

Таблица 3 — Удельный вес больных меланомой кожи (С43), выявленных активно в РФ и Федеральных округах в 2016 году, %

Федеральные округа Российской Федерации	Средний по округу показатель удельного веса активно выявленных больных меланомой (min-max показатели в субъектах округа)
Центральный ФО	29,3 (3,2 – 63,5)
Северо-Западный ФО	24,1 (4,5 – 69,4)
Южный ФО	23,1 (0,0 – 36,9)
Северо-Кавказский ФО	11,1 (2,3 – 39,0)
Приволжский ФО	30,5 (11,7 – 56,6)
Уральский ФО	24,0 (8,3 – 31,8)
Сибирский ФО	20,6 (7,4 – 50,0)
Дальневосточный ФО	20,7 (0,0 – 87,5)
Российская Федерация	25,8 (0,0 – 87,5)

Результаты сравнительного анализа удельного веса больных с ЗНО кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса в 2016 году, свидетельствуют о том, что в целом в РФ только третья часть больных меланомой кожи (32,8%) выявляется на начальной I стадии опухолевого процесса (табл. 4).

Таблица 4 — Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, в Российской Федерации и в 8 федеральных округах в 2016 г.

Федеральные округа	Удельный вес больных, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, %				Стадия не установлена
	I	II	III	IV	
Российская Федерация	32,8	46,3	11,0	7,9	2,0
Центральный ФО	32,2	48,4	10,4	7,5	1,4
Северо-Западный ФО	34,9	44,1	11,1	7,8	2,1
Южный ФО	28,1	53,0	10,2	7,1	1,7
Северо-Кавказский ФО	22,9	43,8	15,7	11,0	6,7
Приволжский ФО	34,1	44,5	10,7	9,3	1,3
Уральский ФО	37,6	44,7	10,8	4,9	2,0
Сибирский ФО	32,7	43,5	11,4	8,5	3,9
Дальневосточный ФО	34,0	41,4	13,8	7,9	2,8

Среди федеральных округов наибольший удельный вес больных МК, выявленных на I стадии, в Уральском ФО (37,6%), наименьший — в Северо-Кавказском (22,9%). Среди субъектов Федерации самые низкие показатели выявления больных меланомой кожи на I стадии опухолевого процесса в Республиках Ингушетия, Калмыкия, Тыва, Чукотском, Ненецком автономных округах и Еврейской автономной области, а также в республиках Адыгея, Чечня (7,7%), Саха (Якутия) и Хакасия (14,3%). В среднем по РФ на ранних (I-II) стадиях

меланомы выявлено 79,1% больных с вариабельностью показателей по 8 Федеральным округам от 66,7% в Северо-Кавказском до 82,3% в Уральском.

В 2016 г. в РФ каждый 5-ый больной меланомой (18,9%) был выявлен в запущенных (III-IV) стадиях опухолевого процесса (табл. 5).

Таблица 5 — Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных в запущенных стадиях (III-IV); показатели первогодичной летальности больных в Российской Федерации в 2016 г.

Федеральные округа	Выявлено в запущенных (III-IV) стадиях, %	Удельный вес умерших в течение 1 года, (%)
Российская Федерация	18,9	10,5
Центральный ФО	17,9	9,0
Северо-Западный ФО	18,9	10,6
Южный ФО	17,3	9,5
Северо-Кавказский ФО	26,7	12,2
Приволжский ФО	20,0	11,2
Уральский ФО	15,7	9,7
Сибирский ФО	19,9	12,5
Дальневосточный ФО	21,7	14,7

В результате сравнительного анализа показателей за период с 2006 по 2016 год, установлено значительное снижение удельного веса больных МК, выявленных в запущенных стадиях (-40,6%). Самые высокие показатели запущенности по меланоме кожи в Северо-Кавказском ФО (26,7%), самые низкие — в Уральском ФО (15,7%), однако они по-прежнему остаются на недопустимо высоком уровне (18,9%) для меланомы — опухоли, наиболее доступной для визуального наблюдения любым специалистом и самоконтроля пациентами при наличии у них онкологической настороженности.

Удельный вес больных МК, умерших в течение первого года после установления диагноза, в 2016 году в РФ составил 10,5%. Показатели первогодичной летальности от меланомы кожи в России за период с 2006 по 2016 гг. снизились с 14,2% до 10,5% (-26,01%).

Результаты анализа онкоэпидемиологической ситуации в Уральском ФО показали, что в 2016 г. зарегистрировано 6218 впервые выявленных больных со ЗНО кожи (С43; С44, 46.0), из них 747 — меланомой (12,01%), (табл. 6).

Таблица 6 — Заболеваемость меланомой кожи населения в субъектах Уральского Федерального округа в 2016 году в сравнении с РФ

Субъекты Уральского ФО	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		Грубый	Стандартизованный	ошибка
Свердловская область	347	8,01	5,28	0,30
Челябинская область	214	6,11	3,73	0,28
Курганская область	45	5,24	3,03	0,47
Тюменская область (без АО)	78	5,32	3,85	0,46
Ханты-Мансийский АО	50	3,06	2,51	0,39
Ямало-Ненецкий АО	13	2,43	2,41	0,92
Уральский ФО	747	6,06	4,08	0,16
Российская Федерация	10454	7,13	4,45	0,05

Сравнительный анализ стандартизованных показателей (мировой стандарт) свидетельствует о том, что наиболее высокий показатель заболеваемости населения меланомой был зарегистрирован в Свердловской области (5,28 случаев на 100 тыс. населения) и превышал среднеокружной (4,08 на 100 тыс. населения) на 29,41%, среднероссийский (4,45) — на 18,65%. Из 6-ти субъектов федерации Уральского ФО в 2016 году минимальный уровень заболеваемости населения меланомой был зарегистрирован в Ямало-Ненецком АО, где стандартизованный показатель составил 2,41 на 100 тыс. населения.

В гендерной структуре впервые заболевших меланомой в Уральском ФО также, как и в РФ, преобладали женщины (61,45%), удельный вес мужчин составил 38,55% (соотношение женщин и мужчин и 1,6: 1,0).

Сравнительный анализ показателей заболеваемости меланомой по гендерному признаку показал, что в Уральском ФО уровень заболеваемости меланомой женщин в грубых показателях (6,97 на 100 тыс. женского населения) в 1,4 раза превышает заболеваемость мужчин (5,02 на 100 тыс. мужского населения), в стандартизованных эта разница менее выражена (4,35 и 3,90 случая соответственно на 100 тыс. женского и мужского населения).

Сравнительный анализ показателей смертности населения в субъектах Уральского ФО показал, что стандартизованный показатель смертности населения Уральского ФО от МК (1,34 на 100 тысяч населения) ниже, чем в среднем по РФ (1,49 на 100 тысяч населения). Из 6 субъектов Уральского ФО самый высокий стандартизованный показатель смертности зарегистрирован в Курганской области (1,85 на 100 тысяч населения). Стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи мужского населения (1,63 на 100 тысяч населения) в 1,4 раза

превышает показатели смертности женщин (1,16 на 100 тысяч населения), что соответствует общей тенденции по РФ.

Результаты анализа показателей, характеризующих организацию своевременности выявления больных МК, показали, что в 2016 году в Уральском Федеральном округе наибольший удельный вес активно выявленных больных меланомой зарегистрирован в Свердловской области (31,8%), который в 1,3 раза превышает среднеокружной показатель (24,0%) и выше среднероссийского (25,8%). Минимальные показатели активного выявления больных меланомой зарегистрированы в Курганской области (8,5%), Ямало-Ненецком АО (8,3%), Ханты-Мансийском АО (12,0%) и Тюменской области (без АО) — 12,7%, которые в 2,9-1,9 раза ниже среднеокружного и среднероссийского.

В результате анализа статистических показателей, отражающих структуру впервые выявленных больных меланомой кожи в зависимости от стадии опухолевого процесса, установлено, что среди 6 субъектов Федерации, входящих в состав Уральского ФО, наибольший удельный вес больных меланомой, выявляемых на I стадии, — в Свердловской (42,2%) и Курганской областях (42,2%). Однако показатель по Курганской области противоречит высоким показателям годовичной летальности (15,9%) больных МК в этом субъекте РФ.

Самый низкий показатель удельного веса больных МК, выявленных в запущенных (III-IV) стадиях в 2016 г., был зарегистрирован в Уральском Федеральном округе (15,7%), что ниже среднего показателя по РФ (18,9%).

В Уральском ФО показатель годовичной летальности в 2016 г. составил 9,7%, что достоверно не отличается от среднего по РФ (10,0%). Максимально высокий удельный вес больных, умерших от меланомы в течение первого года с момента установления диагноза, зарегистрирован в Курганской области — 15,9%, что в 1,6 раза выше, чем по Уральскому ФО (9,7%) и в РФ (10,5%).

Таким образом, продолжающийся рост заболеваемости МК и ее распространенности среди населения РФ, низкий удельный вес больных МК, выявленных на I стадии опухолевого процесса, недостаточный уровень активного выявления больных, высокие показатели запущенности, годовичной летальности по меланоме кожи, продолжающийся рост показателей смертности свидетельствуют об актуальности проблемы меланомы кожи и необходимости совершенствования организационных технологий, направленных на раннее выявление больных, в том числе за счет внедрения новых неинвазивных методов диагностики.

Для изучения **нозологической структуры заболеваемости** злокачественными новообразованиями кожи проведен анализ обращаемости пациентов (n=956) в медицинскую организацию косметологического профиля.

Удельный вес пациентов с новообразованиями кожи от всех обратившихся за исследуемый период составил 8,7% (n=83), среди них в 3,6% (n=3) случаев заподозрен диагноз злокачественного новообразования кожи (2,4% — меланома кожи, 1,2% — базальноклеточная карцинома).

При изучении обращаемости пациентов в дерматовенерологическое отделение МБУ ЦГКБ № 1 Октябрьского района г. Екатеринбурга диагноз новообразований кожи поставлен 469 больным, что составило 3,74% от общего числа первичных обращений (n=12524). Из них в 2,13% (n=10) случаев установлен предварительный диагноз меланома кожи, в 10,23% (n=48) — базальноклеточная карцинома. Все больные направлены на консультацию онколога для уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

С целью изучения **эффективности клинического осмотра новообразований кожи с использованием стандартной дерматоскопии** проведено клиническое и дерматоскопическое исследование 1030 новообразований кожи у 800 пациентов, последовательно обратившихся на прием к дерматовенерологу. Результаты анализа данных гистологического исследования (n=441) новообразований кожи показали совпадение с клинически установленным диагнозом в 355 случаях (80,5%), расхождение — в каждом 5-ом случае (n=86, 19,5%). Совпадение клинического дерматоскопического и гистологического диагнозов (n=355) выявлено в случаях доброкачественных новообразований кожи (n=305), диспластических невусов (n=45) и меланомы кожи (n=6). Из 86 случаев расхождения диагнозов установлено 24 (27,9%) случая гиподиагностики диспластических невусов и меланомы кожи, 34 (39,5%) случая гипердиагностики диспластических невусов и меланомы кожи.

Проанализированы причины расхождения клинического и дерматоскопического обследования с патоморфологическим диагнозом в случаях сложной дифференциальной диагностики новообразований кожи, к которым относятся больные с диспластическими невусами и наиболее часто встречающейся поверхностно-распространяющейся меланомой кожи, особенно на ранних (I-II) стадиях, а также с гипопигментированной и беспигментной меланомой кожи.

Основными причинами гиподиагностики меланомы кожи являются малый размер новообразования (70,8%), визуальная однородность цвета (25,0%), беспигментные или мало пигментированные новообразования (20,8%), визуально и дерматоскопически определяемые ровные и четкие контуры (12,5%). Основными причинами, которые приводят к гипердиагностике меланомы кожи, являются неоднородность цвета (62,5%), размер новообразования более 10 мм (54,2%), неровные контуры и асимметричность очага (37,5%), а также наличие в новообразовании фрагментов темно-коричневого и черного цвета (33,3%).

Установлено, что для меланоцитарных невусов кожи чувствительность клинического осмотра с применением дерматоскопии (91,2%) на 45,0% выше, чем чувствительность диагностики меланомы кожи (46,2%). Но при этом определяется высокая (99,1%) специфичность клинической и дерматоскопической диагностики меланомы кожи, что свидетельствует о большой вероятности совпадения диагноза с данными патоморфологического исследования. Точность диагностики меланомы кожи составляет 97,5%, что на 9,1% выше, чем точность диагностики доброкачественных новообразований кожи (88,4%) с применением метода дерматоскопии. Показатель гиподиагностики 63,0 в случае меланомы кожи. Таким образом, при осмотре 63 больных с новообразованиями кожи в ситуациях сложной дифференциальной диагностики дерматолог допускает один случай гиподиагностики меланомы кожи.

Результаты сравнительного анализа обращаемости пациентов с новообразованиями кожи в поликлинику ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» показал, что показатель гиподиагностики меланомы кожи составляет 74,3 больных. То есть в каждом 74 случае, по результатам осмотра и дерматоскопии, диагностирован меланоцитарный невус, а по результатам последующего гистологического исследования материала установлен диагноз меланомы кожи.

Анализ первичной медицинской документации больных с подозрением на МК показал отсутствие стандартизованно описанных данных дерматоскопического обследования, что исключает возможность сравнения предыдущих и последующих результатов дерматоскопии в процессе динамического наблюдения пациента разными специалистами. Для единообразия описания морфологических элементов и дерматоскопических структур разработан типовой **протокол дерматоскопического исследования** новообразования, подозрительного на меланому кожи, что позволяет врачам в ежедневной практике стандартизовано оформлять результаты дерматоскопии в соответствии с унифицированным текстовым шаблоном, не затрачивая много времени на описание визуализируемых дерматоскопических структур, и сравнивать результаты дерматоскопии в динамике наблюдения пациента.

На основании результатов анализа собственных наблюдений и данных литературы структурированы **сложные для дифференциальной диагностики меланомы кожи клинические ситуации**, при которых рекомендуется дополнительное исследование другими неинвазивными методами — с помощью спектрофотометрического интрадермального анализа (СИАскопии) и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ).

В результате изучения **диагностических возможностей спектрофотометрического интрадермального анализа для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи** (n=200, среди которых 74 доброкачественных меланоцитарных невуса (37,0%), 62 — диспластических (31,0%), 64 — меланомы кожи (32,0%), 21,9% из них на ранних I-II стадиях, 75,0% — на поздних стадиях и 2 беспигментные МК (3,1%)) установлено, что СИАграф общего меланина имеет значение только для диагностики пигментированных форм меланомы кожи на поздних стадиях течения опухолевого процесса. СИАскопические изображения меланоцитарных невусов кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики представлены на рисунке 3.

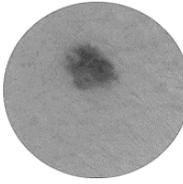
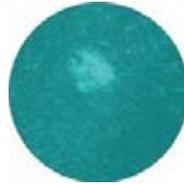
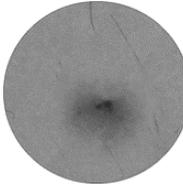
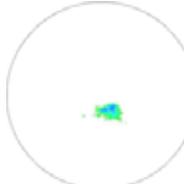
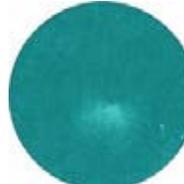
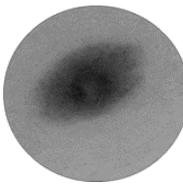
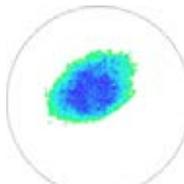
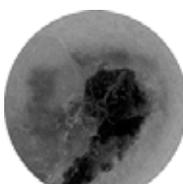
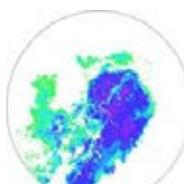
НОК	Дерматоскопическое изображение	СИАскан общего меланина	СИАскан дермального меланина	СИАскан распределения гемоглобина	СИАскан коллагена
МН					
ДН					
Ранняя МК					
МК на поздних стадиях					

Рисунок 3 — Спектрофотометрический интрадермальный анализ меланоцитарных новообразований кожи

Патогномоничным признаком меланомы кожи, независимо от стадии, является появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина, которое обнаруживается во всех случаях даже ранних меланом.

При анализе распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане в 100% случаев меланомы кожи, в том числе ее ранних форм, установлено, что выявляется сразу два феномена — наличие бледных областей (участков гиповаскуляризации) и эритематозного ареола вокруг новообразования (участков гиперваскуляризации).

На основании полученных данных о референтных диагностических значениях СИАграфов распределения общего меланина, внутридермального меланина и гемоглобина разработан алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (патент РФ № 95140).

Изучение эффективности применения СИАскопии, в зависимости от опыта врача дерматовенеролога, и анализа показателей диагностической точности, чувствительности и специфичности оценки СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи (n=800) у пациентов без возможности клинического осмотра показали, что чувствительность диагностики меланомы кожи менее опытным дерматологом (со стажем менее 3 лет) составляет 71,8%, что достоверно меньше ($p < 0,001$), чем у дерматолога с большим стажем работы (более 5 лет, 95,2%), (рис. 4). Достоверных различий показателя специфичности диагностики меланомы кожи методом СИАскопии между опытными и менее опытными дерматологами не выявлено. Показатель специфичности свидетельствует о том, что гиподиагностика меланомы кожи при визуальной оценке только СИАсканов более характерна, чем гипердиагностика для всех дерматологов с любым клиническим опытом работы. За счет низкого показателя чувствительности установлено достоверное различие ($p < 0,001$) диагностической точности анализа СИАсканов опытными и неопытными дерматологами для меланомы кожи, которая составила 95,4% и 85,1% соответственно.

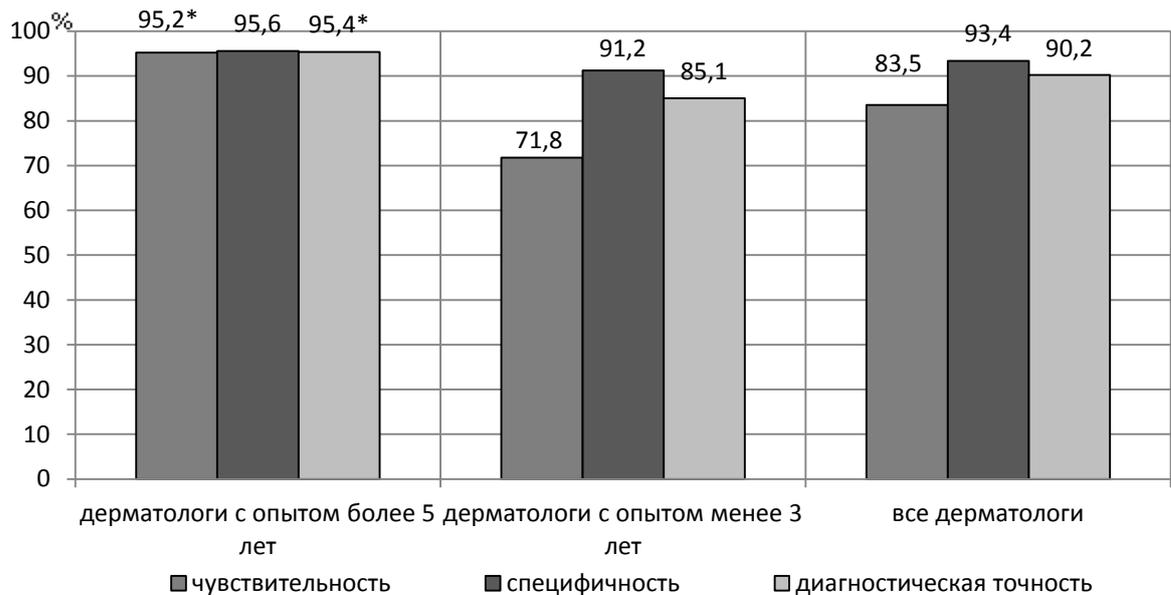


Рисунок 4 — Сравнение эффективности анализа СИАсканов меланоцитарных новообразований дерматологами с различным опытом работы менее для диагностики меланомы кожи; * обозначены различия с достоверностью $p < 0,05$ между дерматологами с опытом работы менее 3 и более 5 лет

При расчете средних показателей (для всей группы дерматологов без дифференциации по клиническому опыту работы) только при визуальной оценке СИАсканов меланоцитарных новообразований кожи диагностическая точность, чувствительность и специфичность диагностики меланомы кожи методом СИАскопии составили 90,2%, 83,5% и 93,4% соответственно.

С учетом серьезности прогноза заболевания меланомой для пациента и для улучшения показателей диагностической точности разработана **оптико-электронная система колориметрического анализа (ОЭСКА)** СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи. Для анализа изображений и выделения площадей участков разного цвета использовали графический редактор, который поддерживает 16-битное цветовое пространство, т.е. может распознавать 2^{16} цветов. Это предполагает возможность большей диагностической точности при распознавании новообразований очень малого размера, а также слабо пигментированных меланом. Колориметрический анализ включал несколько последовательных этапов.

На I этапе в программе Adobe Photoshop CS5 производилось построение цветового распределения СИАскана в режиме дерматоскопического изображения, выделялся средний тон (Medium tone). В последующий анализ включалась вся зона, цифровые значения цвета которой ниже (темнее) среднего тона. На следующем этапе в этой зоне выделялось цифровое значение цвета, который имеет наиболее

частую встречаемость, данный цвет принимали за среднее (Mean). За площадь новообразования принимали все зоны, которые оказались по цвету темнее среднего тона, а также зону, соответствовавшую одному стандартному отклонению в область более светлого оттенка от среднего. Такой способ позволял наиболее точно выделить пигментное новообразование на СИАскане. Выделенная вышеописанным способом на дерматоскопическом изображении площадь новообразования автоматически переносилась на СИАсканы общего меланина, дермального меланина и распределения гемоглобина, по которым осуществлялась дифференциальная диагностика меланомы кожи от доброкачественных меланоцитарных новообразований.

На II этапе проводилось измерение максимального диаметра новообразования.

На III этапе на СИАскане распределения общего меланина определяли наличие областей, близких к черному цвету (при проведении цифрового анализа данные цвета имеют шестнадцатеричные цифровые коды от 000000 до 0a0a0a).

На следующем этапе на СИАскана дермального меланина все пиксели выделенного новообразования распределялись по цветовым диапазонам от зеленого до черного.

На V этапе в режиме распределения гемоглобина качественным методом проверялось наличие резкого градиента между красным и белым цветом. Клиническое значение такого градиента заключается в обилии капилляров в потенциально опасных зонах новообразования. Наличие эритематозного ареола является обязательным признаком меланомы кожи, что было нами установлено на предыдущих этапах исследования.

На VI этапе на СИАскане коллагена качественным методом определялось наличие признака «коллагеновых дыр» (темных пятен на более светлом фоне новообразования), что морфологически свидетельствует о прорастании опухоли в более глубокие слои дермы в области новообразования и является дополнительным признаком злокачественности.

Собственная система ОЭСКА предусматривает автоматизированный анализ изображений на СИАсканах, после проведенного анализа рассчитывалась сумма баллов по балльной системе J Powell et al. (2002), (таблица 7) в отличие от оригинальной балльной системы оценки, где все показатели определялись только визуально.

Таблица 7 — Оценка новообразования по балльной системе с использованием автоматизированной системы колориметрического анализа

Показатель	Коэффициент
Возраст пациента (лет)	x1
Максимальный диаметр новообразования (мм)	x2
Цветовой диапазон интрадермального меланина (баллы)	x20
Наличие участков черного цвета на скане дермального меланина (да – 1, нет – 0)	x10
Наличие «коллагеновых дыр» (да – 1, нет – 0)	x10
Наличие эритематозного ободка (да – 1, нет – 0)	x25

Собственные результаты сравнивались с данными оригинальной балльной системы оценки СИАскопических изображений, авторами которой показано, что наибольший показатель диагностической точности при дифференциальной диагностике меланомы кожи достигается при определении границы в 120 баллов, как критерия злокачественности (табл. 8).

Таблица 8 — Результаты анализа новообразований кожи с использованием оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАскопических изображений

Новообразование	Менее 80 баллов		От 80 до 120 баллов		Более 120 баллов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МК (n=64)	0	0	3	4,7	61	95,3
ДН (n=62)	6	9,7	47	75,8	9	14,5
МН (n=74)	53	71,6	21	28,4	0	0

Результаты исследования меланоцитарных новообразований кожи с использованием ОЭСКА показали, что для новообразований с суммой баллов 120 и выше (n=61) диагноз меланомы кожи был подтвержден в 100% случаев данными гистологического исследования. То есть меланоцитарное новообразование кожи с рассчитанной суммой баллов 120 и более следует расценивать как меланому кожи. Однако в 3-х (из 64) случаях МК сумма баллов была в диапазоне от 110 до 120, что обусловлено малым диаметром новообразований. Для меланоцитарного новообразования с суммой баллов меньше 80 диагноз меланомы кожи является маловероятным, в нашем исследовании в 100% случаев при гистологическом исследовании поставлен диагноз доброкачественного меланоцитарного невуса кожи. В большинстве случаев (75,8%) при диспластических невусах регистрировалось число баллов от 80 до 120, однако в ряде случаев (14,5%) число баллов превышало 120, что было обусловлено наличием эритематозного ареола вокруг новообразования. Пациенты с новообразованиями, набравшими от 80 до 120 баллов, могут быть направлены на эксцизионную биопсию подозрительных на диспластические невусы и меланому кожи новообразований. В данном случае необходима комбинированная система оценки СИАскопических имиджей

меланоцитарных новообразований кожи, сочетающая в себе визуальный осмотр СИАсканов с методом ОЭСКА.

При оценке чувствительности, специфичности и диагностической точности оптико-электронного колориметрического анализа СИАсканов установлено, что для дифференциации меланомы кожи на поздних стадиях(III-IV) от доброкачественных меланоцитарных невусов данные показатели составляли 95,83%, 83,09% и 86,41% соответственно. В случае ранней диагностики меланомы кожи I-II стадии, с использованием метода оптико-электронного колориметрического анализа СИАсканов, соответствующие показатели также оказались достаточно высокими и составили 92,86%, 75,74 и 77,33% соответственно (рис. 5).

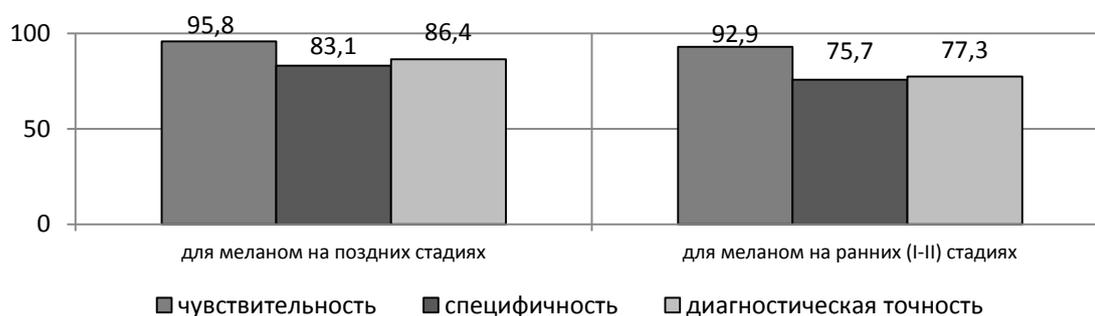


Рисунок 5 — Эффективность диагностики меланомы кожи с помощью оптико-электронной системы колориметрического анализа СИА-сканов

В целом, чувствительность выявления меланомы кожи, независимо от стадии течения опухолевого процесс при применении оптико-электронной системы колориметрического анализа СИА-сканов без субъективного вмешательства, составила 92,19%, а специфичность — 81,62%. Показатель чувствительности 84,1 оказался меньшим, чем в случае диагностики меланомы кожи на поздних стадиях (рис. 6). Это связано с тем, что в исследование были включены две беспигментные меланомы, которые представляют собой случаи сложной дифференциальной диагностики при использовании только метода СИАскопии.

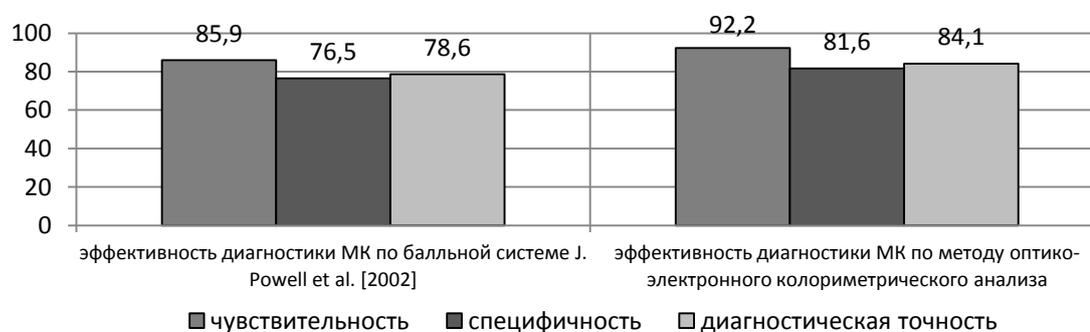


Рисунок 6 — Сравнение эффективности диагностики меланомы кожи независимо от стадии с помощью балльной системы и оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАсканов

При применении автоматизированной оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАсканов эффективность диагностики оказалась выше, чем при оценке только СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований без клинического осмотра больного при применении балльной системы по J. Powell (чувствительность — 85,9%, специфичность — 76,5%, диагностическая точность — 78,6%).

Разработанный метод ОЭСКА СИАсканов без субъективного вмешательства исследователя имеет несомненные достоинства в виде более высокой чувствительности, специфичности и диагностической точности, особенно при ранних стадиях меланомы кожи. Данный анализ может проводиться любым специалистом, так как представляет собой цифровой анализ изображения, не требующий специального образования.

В наиболее сложных случаях дифференциальной диагностики для улучшения показателей эффективности диагностики необходима комбинированная система оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи, сочетающая в себе визуальный осмотр СИАсканов с методом ОЭСКА.

В результате исследования установлено, что для диагностики меланомы кожи с возможностью визуальной оценки только компьютерных имиджей СИАскопических изображений новообразований кожи дерматологами, независимо от их клинического опыта работы, диагностическая точность составила 90,2%, при чувствительности и специфичности метода 83,5% и 93,4% соответственно. При использовании метода комбинированной системы оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи, сочетающей визуальный осмотр СИАсканов с автоматизированной оценкой ОЭСКА, чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 98,4%, 98,5% и 98,5% соответственно (рис. 7).

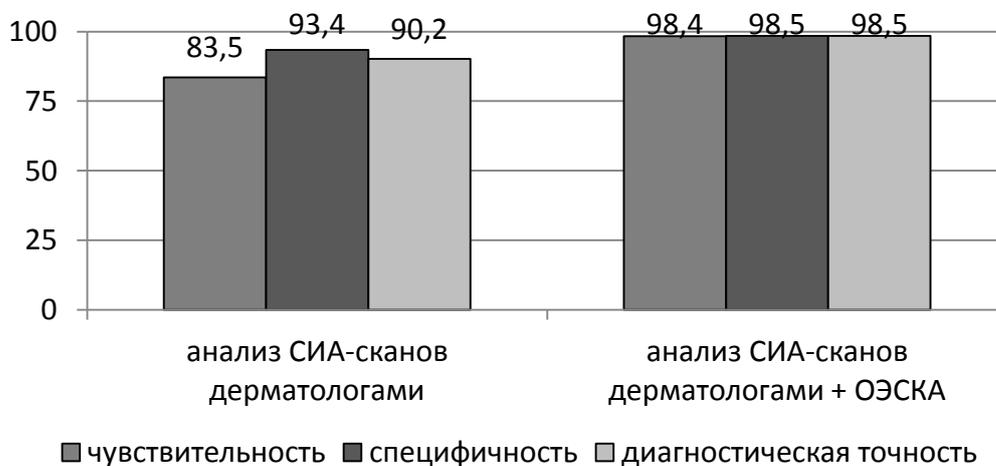


Рисунок 7 — Эффективность комбинированной системы оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи

Таким образом, показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности выше при применении комбинированной системы диагностики МК, сочетающей в себе визуальный анализ СИАсканов с ОЭСКА СИАскопических изображений, чем при изолированном применении каждого из этих методов, что свидетельствует о большей диагностической значимости комбинации методов.

В случаях сложной дифференциальной диагностики поверхностная дерматоскопия и спектрофотометрический интрадермальный анализ меланоцитарных новообразований кожи не всегда позволяют поставить точный диагноз, что особенно важно в случаях, подозрительных на меланому кожи.

Для определения **диагностической ценности неинвазивного метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для диагностики меланомы кожи** были использованы основные и дополнительные критерии, предложенные зарубежными авторами (Pellacani G. et al., 2005; Segura S. et al., 2009; Gerger A. et al., 2005). К основным критериям злокачественности относили клеточную атипию в области дермо-эпидермального соединения (первый критерий) и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя (второй критерий) (рис. 8).

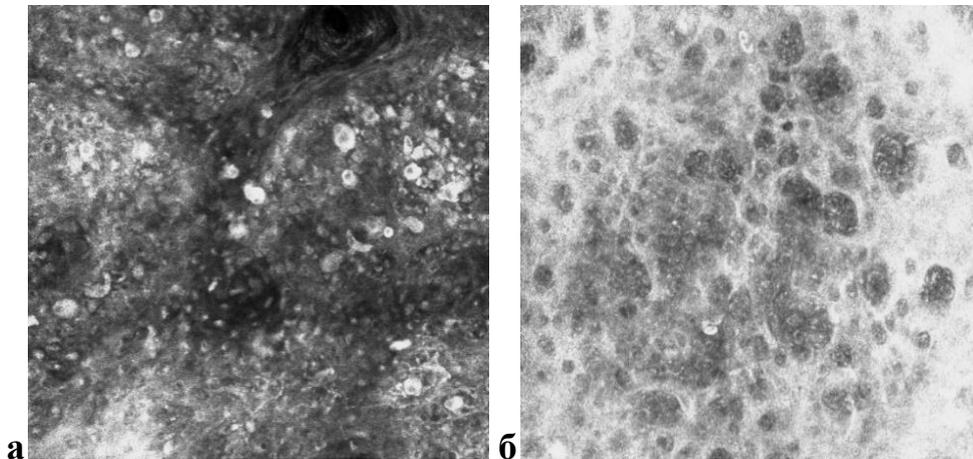


Рисунок 8 — Конфокальная микроскопия меланомы кожи (собственные наблюдения): клеточная атипия в области дермо-эпидермального соединения (а) и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя (б)

В таблице 9 представлена частота выявления основных критериев среди исследуемой группы пациентов.

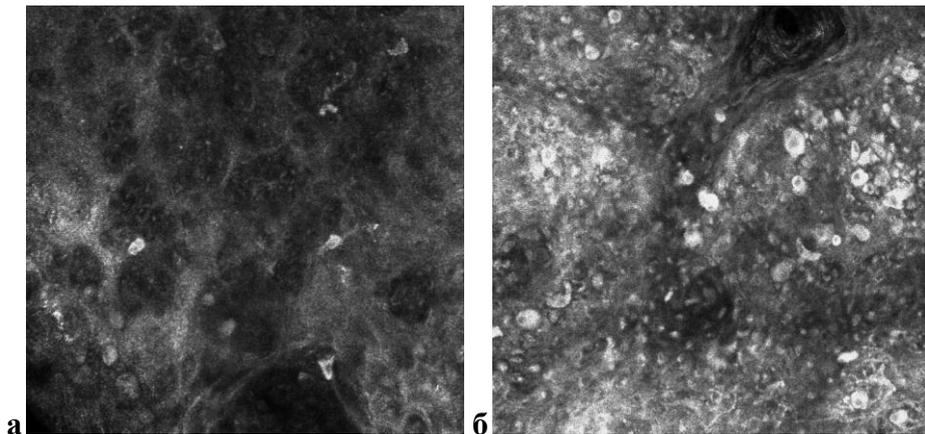
Таблица 9 — Частота выявления основных критериев диагностики меланомы кожи, по данным лазерной конфокальной микроскопии

Новообразование	n	Наличие только первого критерия		Наличие только второго критерия		Наличие обоих критериев одновременно	
		абс	%	абс	%	абс	%
Меланома	10	1	10	1	10	8	80
Диспластический невус	8	0	0	0	0	0	0

У всех пациентов с подозрением на МК, у которых при КЛСМ были выявлены один (20%) или одновременно 2 (в 80% случаев) основных критерия, диагноз был подтвержден последующим патоморфологическим заключением после хирургической эксцизии новообразования.

Таким образом, выявление хотя бы одного из основных критериев достоверно свидетельствует о меланоме кожи. Наличие основных критериев диагностики меланомы кожи не зависит от выраженности пигментации новообразования. При клинически беспигментных меланомах кожи также регистрируются основные критерии диагностики.

Помимо основных критериев определялось присутствие и частота встречаемости четырех дополнительных критериев: наличие круглых педжетоидных клеток (первый дополнительный критерий); инфильтрация педжетоидными клетками (второй дополнительный критерий); скопления клеток с гранулированной цитоплазмой без визуализируемых ядер в виде «мозговидных» структур (третий дополнительный критерий); клетки, содержащие видимые на КМ ядра, в верхних слоях дермы (четвертый дополнительный критерий), (рис. 9).



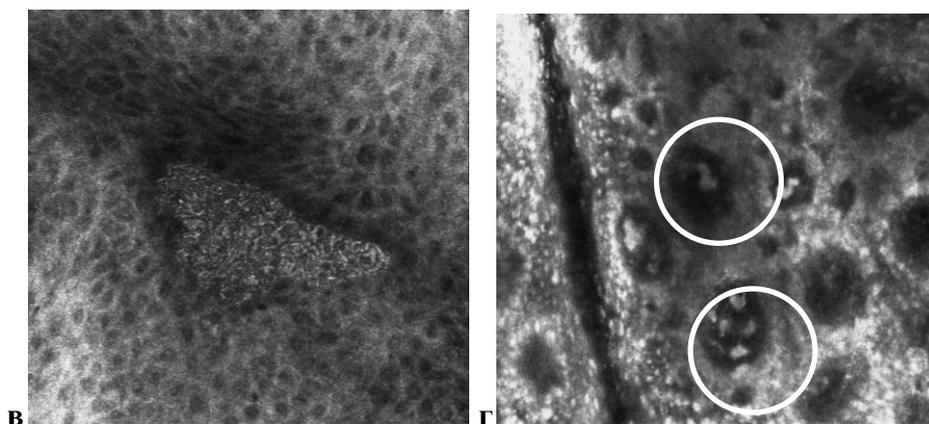


Рисунок 9 — Конфокальная микроскопия меланомы кожи (собственные наблюдения): круглые педжетоидные клетки (а), инфильтрация педжетоидными клетками (б), «мозговидные» структуры (в), клетки, содержащие ядра, в верхних слоях дермы (г)

Результаты исследования показали, что каждый изолированно взятый дополнительный критерий не обладает абсолютной диагностической значимостью, так как с той или иной частотой может встречаться не только при меланоме кожи, но и при диспластических невусах. Однако круглые педжетоидные клетки (первый критерий) и инфильтрация педжетоидными клетками (второй критерий) обнаруживался при меланоме кожи достоверно чаще (соответственно в 100,0% и 70,0% случаев), чем при диспластических невусах (соответственно в 37,5% и 12,5%) (табл. 10).

Таблица 10 — Частота выявления дополнительных критериев диагностики меланомы кожи по данным лазерной конфокальной микроскопии

Новообразование	n	Наличие дополнительных критериев							
		Первый критерий		Второй критерий		Третий критерий		Четвертый критерий	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
МК	10	10	100,0	7	70,0	4	40,0	5	50,0
ДН	8	3	37,5	1	12,5	0	0,0	2	25,0
<i>p</i>		0,009		0,03		0,095		0,56	

Третий дополнительный критерий («мозговидные» структуры) в нашем исследовании был выявлен только при меланоме кожи, но его недостаточно высокая частота выявления в 40,0% случаев не позволяет расценивать этот дополнительный признак в качестве монопризнака меланомы. Обнаружение клеток, содержащих ядра в верхних слоях дермы, также не может являться самостоятельным надежным диагностическим признаком для дифференциации меланомы, так как регистрируется лишь в каждом втором случае меланомы кожи и выявляется в каждом четвертом случае диспластического невуса.

Результаты проведенного анализа общего числа дополнительных критериев при меланоме кожи и диспластических невусах показали, что полное отсутствие дополнительных критериев является характерным исключительно для диспластических невусов. Наличие в общей сложности трех или четырех дополнительных критериев типично для меланом. При выявлении одного или двух дополнительных критериев сделать однозначный вывод о диагнозе невозможно. Для установки точного диагноза потребуется анализ комбинации критериев или диагностическая хирургическая эксцизия новообразования (рис. 10).

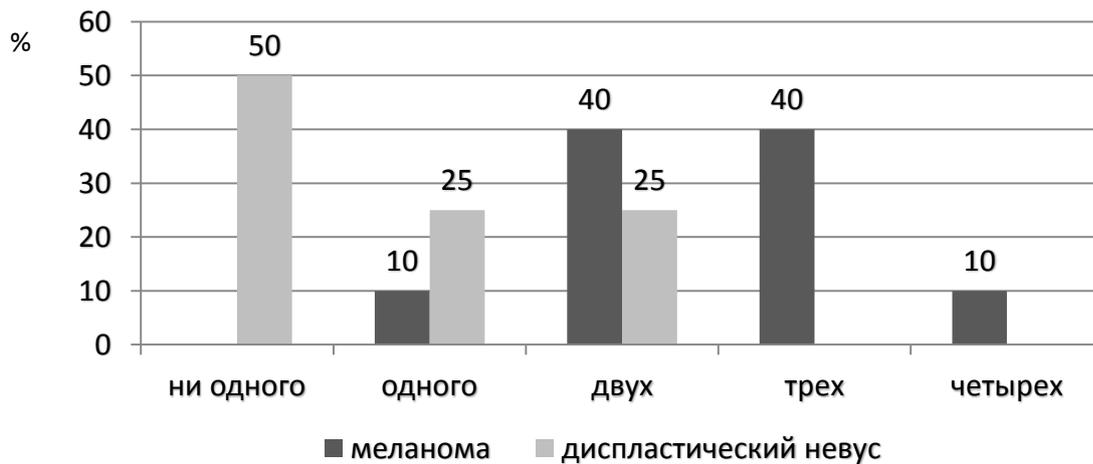


Рисунок 10 — Частота встречаемости (%) дополнительных критериев по данным конфокальной микроскопии

В случаях беспигментных меланом, по данным конфокальной лазерной микроскопии, также выявлено наличие двух основных критериев диагностики меланомы кожи (клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя) и одного дополнительного (присутствие круглых педжетоидных клеток). В одном случае беспигментной меланомы отмечено наличие «мозговидных» структур.

Проведенный анализ частоты встречаемости других, реже описываемых в литературе, так называемых «малых» критериев, показал, что для диагностики меланомы кожи имеют значение выраженные нарушения архитектоники эпидермиса, такие как утрата ячеистой структуры эпидермиса и беспорядочное расположение кератиноцитов (первый критерий), нерегулярная сетчатая или неспецифическая структура дермо-эпидермального соединения (второй критерий) и усиление неоангиогенеза (четвертый критерий), которые встречаются соответственно в 90%, 70% и 60% случаев. Наличие листовидных структур (третий

«малый» критерий) при меланоме кожи встречается редко, лишь в каждом пятом случае.

В случаях беспигментной меланомы кожи выявлялась утрата ячеистой структуры эпидермиса и неспецифическая структура дермо-эпидермального соединения.

Результаты анализа частоты встречаемости «малых» критериев показали, что в каждом втором случае диспластических невусов регистрировалось полное их отсутствие. Для меланомы кожи более диагностически значимым является наличие трех или четырех критериев одновременно (рис. 11).

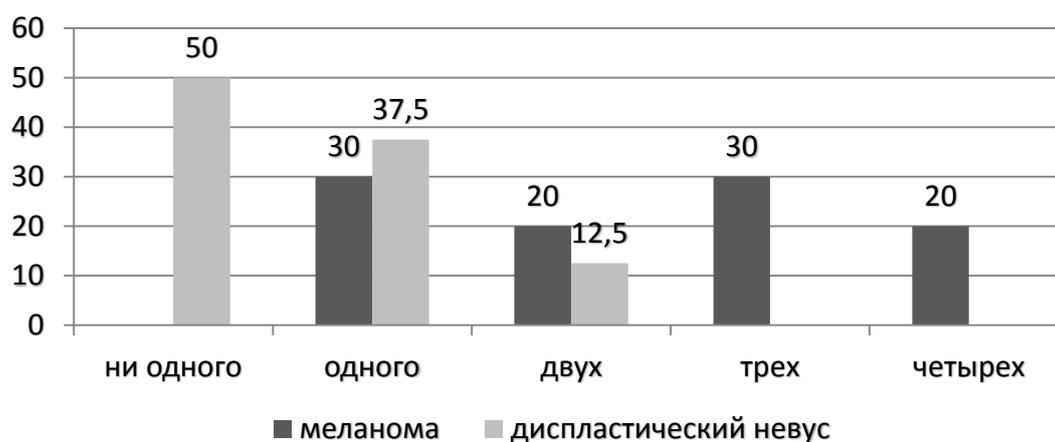


Рисунок 11 — Частота встречаемости «малых» диагностических критериев МК в сравнении с диспластическими невусами при конфокальной микроскопии

Для изучения ценности КЛСМ для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи определялись следующие конфокально-микроскопические признаки, описанные как «типичные» (Pellacani G. et al., 2011) для диспластических невусов: асимметричность структуры новообразования с плохо очерченными границами, одновременно участки кольцевидной и сетчатой структуры дермо-эпидермального соединения (первый признак), нерегулярные гнездные скопления клеток (второй признак), короткие промежутки между гнезdn % скоплениями клеток (третий признак), единичные атипичные клетки (четвертый признак) (табл. 11).

Таблица 11 — Частота встречаемости конфокально-микроскопических признаков, типичных для диспластических невусов при ДН и МК

НОК	Наличие признаков диспластического невуса			
	первого, абс (%)	второго, абс (%)	третьего, абс (%)	четвертого, абс (%)
ДН(n=8)	3 (37,5)	4 (50)	2 (25)	6 (75)
МК(n=10)	2 (20)	2 (20)	1 (10)	3 (30)

Примечание: все различия не имели статистической достоверности ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости признаков диспластических невусов установлено, что ориентация только на признаки диспластических невусов, не учитывая критерии диагностики МК, является крайне ненадежным (недостовверным) для дифференциальной диагностики диспластических невусов и меланомы кожи. При МК 1 и 2 признак, характерный для диспластических невусов, регистрировался в каждом пятом случае, 4 — в каждом третьем, 3 признак регистрировался только в одном случае из десяти. При меланомах также может быть обнаружено различное число признаков, характерных для диспластических невусов (рис. 12).

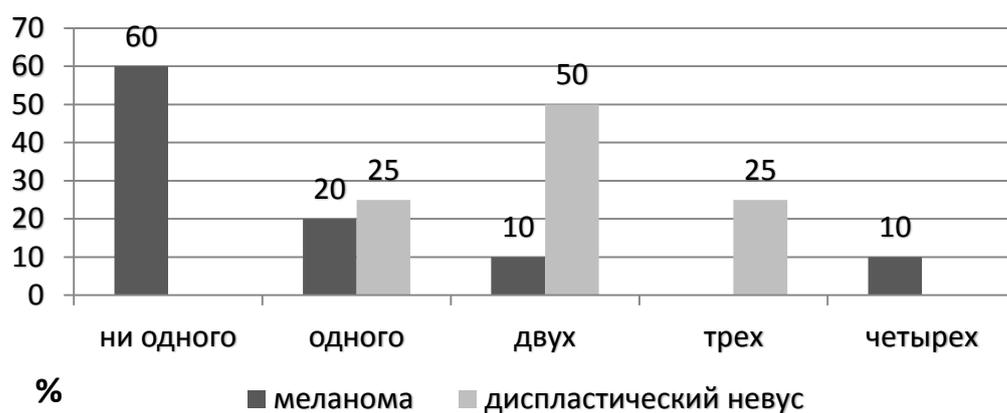


Рисунок 12 — Частота встречаемости «типичных» признаков диспластических невусов при сравнении ДН с МК при конфокальной микроскопии

Таким образом, результаты исследования по определению эффективности дифференциальной диагностики меланомы кожи, в том числе беспигментных форм, с помощью лазерной конфокальной микроскопии показали, что дифференциальная диагностика меланомы кожи возможна исключительно по наличию одного или двух основных критериев злокачественности (клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и нарушению сосочковой архитектуры базального слоя). В нашем исследовании в 100% случаев меланом выявлено наличие хотя бы одного из основных критериев меланомы. При диспластических невусах ни один из этих критериев не выявлен (табл. 12).

Таблица 12 — Частота встречаемости основных и дополнительных критериев меланомы кожи и диспластических невусов при конфокальной микроскопии меланоцитарных новообразований кожи

НОК	Наличие основных критериев злокачественности (%)		Наличие дополнительных критериев меланомы (%)		Наличие дополнительных критериев ДН(%)	
	одного	двух	1-2	3-х и>	1-2	3-х и>
МК (n=10)	20	80	50	50	90	10
ДН (n=8)	0	0	100	0	75	25

Из 18 случаев новообразований кожи, подозрительных на МК, по результатам конфокальной микроскопии у 10 пациентов была диагностирована меланома кожи различной локализации, в том числе две беспигментные, которые в дальнейшем были подтверждены патоморфологическим исследованием материала, полученного после хирургической эксцизии новообразования. В 8 случаях, по результатам конфокальной микроскопии, поставлен диагноз диспластический невус, что во всех случаях подтверждено последующим гистологическим исследованием материала.

Таким образом, на этой выборке пациентов в случае сложной дифференциальной диагностики меланомы кожи чувствительность и специфичность метода конфокальной микроскопии для меланомы кожи составили 100%, что позволяет расценивать метод как ценный дополнительный инструмент для неинвазивной диагностики меланомы кожи. Включение КЛСМ в диагностический алгоритм в сложных случаях дифференциальной диагностики подозрительных на меланому кожи меланоцитарных новообразований является обоснованным, так как повышает точность диагностики меланомы кожи, в том числе ее беспигментных форм.

Для изучения **целесообразности определения онкомаркеров для ранней диагностики меланомы кожи** проведено исследование сыворотки крови на белки S100 и sCD44std у 24 пациентов с подозрением на меланому кожи. Критериями включения в этот этап были случаи сложной дифференциальной диагностики, информированное согласие пациентов на проведение данного исследования и последующего хирургического удаления новообразований с гистологической верификацией диагноза. Выборку составили больные, у 6 из которых диагностирована меланома кожи на I-II стадиях, а также 18 больных с диспластическими невусами кожи, подозрительными на МК. Результаты анализа количественных показателей, определяемых онкомаркерами представлены в таблице 13. Минимальное и максимальное значение белка S100 для пациентов с меланомой кожи составили 36,6 и 135,6 нг/мл соответственно, с медианой — 56,5 нг/мл, для пациентов с диспластическими невусами эти показатели равны 17,3 и 93,7 нг/мл соответственно, с медианой — 42,7 нг/мл.

Минимальное и максимальное значения белка sCD44std для пациентов с меланомой кожи составили 137,3 и 631,8 нг/мл соответственно, с медианой — 298,5 нг/мл. Для пациентов с диспластическими невусами эти показатели равны 167,8 и 856,6 нг/мл соответственно, а медиана 300,2 нг/мл.

Таблица 13 — Результаты исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std у пациентов с меланомой кожи и диспластическими невусами

НОК	Определяемые онкомаркеры							
	Белок S100 (нг/мл)				Белок sCD44std (нг/мл)			
	min	max	медиана	p	min	max	медиана	p
МК	36,6	135,6	56,5	>0,05	137,3	631,8	298,5	>0,05
ДН	17,3	93,7	42,7	>0,05	167,8	856,6	300,2	>0,05

Полученные результаты были проанализированы по критериям, приведенным в исследованиях (Anderson R., 2001; Banfalvi T., 2001). Авторы предлагают считать, что уровни белка sCD44std в диапазоне от 251 до 925 нг/мл и белка S100 менее 85 нг/мл соответствуют доброкачественным новообразованиям. Соответственно, в случае, если уровни этих белков у пациента выходили за пределы данных диапазонов, ставился диагноз меланомы кожи. При оценке чувствительности, специфичности и диагностической точности исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std установлено, что для дифференциальной диагностики меланомы от диспластических невусов данные показатели составляли 16,7%, 88,89% и 70,83% соответственно.

ROC-анализ проводится с целью изучения эффективности метода как метода дифференциальной диагностики. При ROC-анализе диагностической ценности белка s100 как онкомаркера для выявления меланомы, AUC (area under curve — площадь под кривой) составила 0,51, для белка sCD44std — 0,48. Показатель AUC свидетельствует об эффективности метода. У идеального метода диагностики этот показатель равен 1, показатели AUC, равные 0,51 и 0,48, подтвердили, что метод исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std для дифференциальной диагностики меланомы кожи и диспластических невусов не является диагностически ценным.

Мы сравнили наши результаты с данными других авторов (Sy M., 1997; Karjalainen J., 2000; Yasasever V., 2000). В образцах сыворотки и плазмы практически здоровых людей (мужчин и женщин) уровень sCD44std находится в диапазоне от 251 до 925 нг/мл и в среднем составил 443 ± 125 нг/мл. Важным является тот факт, что верхняя граница полученного диапазона «нормы» значительно больше стандартного отклонения, что позволяет предположить, что данное значение является скорее исключением, нежели подчиненным нормальному распределению.

В целом, другими авторами (Schaidt H., 1997; Liu S., 2008) признается, что специфичность данных онкомаркеров невелика, поскольку они могут вырабатываться в организме человека не только при наличии меланомы, но и в связи со ЗНО других локализаций. Усиленная экспрессия CD44 происходит при

глиомах, колоректальной карциноме, аденокарциноме желудка, при некоторых агрессивных неходжкинских лимфомах и других злокачественных заболеваниях.

Таким образом, включение исследования сыворотки крови на такие онкомаркеры как белки S100 и sCD44std в диагностический алгоритм в клинически подозрительных на меланому случаях является финансово затратным, не информативным с позиции подтверждения диагноза МК, а направление пациентов на данный вид обследования на этапе первичной диагностики нецелесообразно.

Несмотря на то, что МК относится к числу опухолей с визуальной локализацией, уровень ее ранней диагностики нельзя считать удовлетворительным. Результаты анализа состояния диагностики ЗНО кожи в РФ свидетельствуют о сохраняющейся проблеме несвоевременной диагностики меланомы. На I стадии опухолевого процесса выявляется лишь 32,8% больных, только каждый четвертый больной (25,8%) выявляется активно, каждый пятый (18,9%) — в запущенных стадиях опухолевого процесса, что сохраняет на высоком уровне для опухолей визуальной локализации показатель первогодичной летальности (10,5%) больных меланомой.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости разработки новых организационных технологий, направленных на раннее выявление больных МК, и использования на этапе дифференциальной диагностики современных неинвазивных методов (спектрофотометрический интрадермальный анализ и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия новообразований кожи), которые, как показали результаты нашего исследования, достоверно повышают точность диагностики меланомы кожи.

Комплексный алгоритм организации поэтапного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов диагностики включает в себя на начальном этапе визуальный осмотр новообразования и всего кожного покрова с применением метода стандартной дерматоскопии для выявления клинических симптомов и дерматоскопических признаков меланомы кожи. Визуальный клинический осмотр и дерматоскопическое исследование являются в настоящее время основными скрининговыми методами для дифференциальной диагностики новообразований кожи.

Учитывая полученные в ходе исследования данные по увеличению точности диагностики меланоцитарных новообразований кожи при применении неинвазивных методов исследования спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, рекомендуется при наличии сомнений в установке предварительного диагноза (несовпадении

клинических проявлений и дерматоскопических признаков) после первого сринингового этапа диагностического маршрута проведение СИАскопии и/или КЛСМ.

В случае выявления установленных СИАскопических и конфокально-микроскопических критериев МК, пациенты направляются к онкологу для хирургической эксцизии новообразования с последующим послеоперационным патоморфологическим исследованием материала и установления окончательного диагноза.

В других клинических ситуациях пациенты наблюдаются у дерматовенеролога с периодическим дерматоскопическим контролем за меланоцитарным новообразованием кожи.

Алгоритм организации поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на МК, в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием СИАскопии и конфокальной микроскопии, позволяет значительно увеличить точность диагностики МК, даже ее беспигментных форм, снизить частоту случаев гиподиагностики и гипердиагностики, необоснованных биопсий и оперативных вмешательств, особенно в эстетически значимых локализациях новообразований. Это будет способствовать выявлению МК на ранних стадиях развития опухолевого процесса, как следствие — улучшению результатов лечения и прогноза этого заболевания, сохранению трудоспособности пациентов, снижению их первогодичной летальности.

ВЫВОДЫ

1. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации характеризуется прогрессивным ростом заболеваемости и распространенности меланомы, возросших за период 2006-2016 гг. на 17,96% и 49,4% соответственно, высоким показателем среднегодового темпа прироста заболеваемости (3,07%), превышающим аналогичный показатель по всей онкологической заболеваемости, ростом индекса накопления контингента больных меланомой (+12,5%), увеличением смертности от меланомы кожи на 16,3%.

2. Состояние организации раннего выявления больных меланомой за период с 2006 по 2016 год в РФ характеризуется низким удельным весом больных, выявленных на I стадии опухолевого процесса (32,8%), постепенным снижением показателя запущенности по меланоме кожи (-40,6%), однако по-прежнему остающемся на недопустимо высоком уровне (18,9%) для опухолей визуальных локализаций, что сохраняет показатель первогодичной летальности больных на высоком уровне (10,5%) с вариабельностью показателя среди всех федеральных

округов РФ от 9,0% до 14,7%, при этом показатель активного выявления больных меланомой кожи составляет лишь 25,8%.

3. Удельный вес пациентов с новообразованиями кожи от всех обратившихся на специализированный дерматологический и косметологический амбулаторный прием составляет 8,7%, из них злокачественными новообразованиями кожи — 3,6% случаев обращений (2,4% — меланомой кожи, 1,2% — базальноклеточной карциномой кожи). Частота расхождения клинического диагноза при проведении клинического осмотра и стандартной дерматоскопии и последующего патоморфологического заключения составляет 19,5%, из которых 27,9% случаев гиподиагностики и 39,5% случаев гипердиагностики диспластических невусов и меланомы кожи. Основными причинами гиподиагностики меланомы кожи являются малый размер новообразования (70,8%), визуальная однородность цвета (25,0%), беспигментные или мало пигментированные новообразования (20,8%), визуально и дерматоскопически определяемые ровные и четкие контуры (12,5%).

4. При определении спектра референтных диагностических значений СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований установлено, что патогномичным признаком меланомы кожи, в том числе ранней, является появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина. При анализе распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане в 100% случаев меланомы кожи, даже при ранних стадиях и беспигментных формах, выявлено наличие сразу двух феноменов — бледных областей и эритематозного ареола вокруг новообразования. Для диагностики пигментированных форм меланомы кожи СИАграф общего меланина имеет значение только на поздних стадиях течения опухолевого процесса.

Метод автоматизированного оптико-электронного колориметрического анализа СИАсканов в комбинации с их визуальной оценкой обладает более высокой чувствительностью (98,4%), специфичностью (98,5%) и диагностической точностью (98,5%) даже при ранних стадиях меланомы кожи.

5. Дифференциальная диагностика меланомы кожи в сложных диагностических случаях, в том числе ее беспигментных форм, с использованием неинвазивного метода конфокальной лазерной микроскопии возможна только на основании выявления одного или двух основных критериев злокачественности: клеточной атипии в области дермо-эпидермального соединения и нарушения сосочковой архитектуры базального слоя. Использование для диагностики меланомы кожи дополнительных и малых критериев целесообразно только при наличии одного или двух основных критериев, так как они встречаются не только

при меланоме кожи, но и при диспластических невусах. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода конфокальной лазерной микроскопии для дифференциальной диагностики меланомы кожи составляет 100%.

6. ROC-анализ диагностической ценности определения белка S100 и sCD44std в сыворотке крови больных в случаях сложной дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи показал, что включение исследования этих онкомаркеров в диагностический алгоритм при подозрении на меланому кожи не является целесообразным, так как имеет низкую чувствительность, специфичность и диагностическую точность.

7. Алгоритм организации дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях наряду с визуальным клиническим осмотром и стандартной дерматоскопией целесообразно дополнить другими неинвазивными методами, обладающими лучшими показателями эффективности диагностики — спектрофотометрическим интрадермальным анализом и конфокальной лазерной сканирующей микроскопией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При обследовании пациентов с пигментированными новообразованиями кожи в клинически сложных случаях для дифференциальной диагностики меланомы, а также при несоответствии клинической картины новообразования и результатов стандартной дерматоскопии, рекомендовано проведение дополнительного обследования пациентов современными неинвазивными методами (спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии).

При оценке результатов СИА-скопии для подтверждения подозрения на меланому кожи следует ориентироваться на референтные диагностические критерии, выявляемые в 100% случаев при последующей гистологической верификации: появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина и одновременным выявлением двух феноменов на СИА-графе гемоглобина (бледных областей и эритематозного ареола вокруг новообразования) даже при ранней и беспигментной меланоме.

При анализе результатов обследования пациентов методом конфокальной микроскопии для подтверждения предварительного диагноза меланомы кожи следует ориентироваться только на наличие одного или одновременно двух основных критериев злокачественности: клеточной атипии в области дермоэпидермального соединения и нарушения сосочковой архитектуры базального слоя.

В ежедневной клинической практике результаты стандартного дерматоскопического исследования новообразования кожи рекомендуется оформлять в формате стандартизованного протокола с использованием терминологии, общепринятой в мировой практике, что экономит время специалиста на описание визуализируемых дерматоскопических структур и даёт возможность сравнения результатов дерматоскопии в динамике наблюдения пациента.

Организация дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи с использованием комплекса современных неинвазивных методов позволит значительно увеличить эффективность диагностики: снизить число случаев гиподиагностики, повысить возможность выявления больных на ранних стадиях опухолевого процесса, снизить число случаев гипердиагностики, что позволит избежать необоснованных хирургических вмешательств.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколова, А. В. Дифференциальная диагностика меланомы в практике косметолога / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова // Вестник эстетической медицины. — 2013. — Т.12. — №3. — С.12-19.
2. Sokolova, A. V. The incidence of melanoma in the population of the Middle Urals / N. P. Malishevskaya, E. V. Bakurov, A. V. Sokolova // 22th EADV Congress Abstracts. - Istanbul (Turkey), 2 - 6 October 2013. – CD-ROM.
3. Соколова, А. В. Спектрофотометрический интрадермальный анализ как метод неинвазивной диагностики и мониторинга состояния кожи / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова // Вестник эстетической медицины. —2014. —Т. 13. — №1. — С.86-90.
4. Соколова, А. В. Современные методы неинвазивной диагностики меланомы кожи / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова // **Вестник дерматологии и венерологии: Научно-практический журнал.** —2014. — №4. — С. 46-53.
5. Sokolova A. Differential diagnosis of skin neoplasms in cosmetic patients / A. Sokolova, N. Malishevskaya // 1st Euro-Asian Melanoma Congress Abstracts. - Sarajevo (Bosnia and Herzegovina), 18 - 21 September 2014. – CD-ROM.
6. Sokolova, A. Analysis of appealability in patients with the skin neoplasm to cosmetologists / A. Sokolova, N. Malishevskaya // 23th EADV Congress Abstracts. - Amsterdam (Netherlands), 8 - 12 October 2014. – CD-ROM.
7. Sokolova, A. Amelanotic melanoma in Sverdlovsk region of Russia / N. Malishevskaya, A. Sokolova, A. Budlyanskiy // 1st Transcaucasus international congress on fotodermatology and skin cancer Abstracts. - Tbilisi (Georgia), 17 - 18 October 2014. – p. 30-31.

8. Соколова, А. В. Проблемы поиска и клинического применения биомаркеров в дифференциальной диагностике меланомы кожи / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова, С. М. Демидов // **Фундаментальные исследования**. — 2014. — №7-2. — С. 404-411.
9. Sokolova, A. Malignant skin neoplasms as a manifestation of primary multiple cancer / N. Malishevskaya, A. Sokolova // *British J of Dermatol.* – 2014. –Vol. 171. - №4. – P. 29.
10. Sokolova, A. Errors in the diagnosis of amelanotic melanomas of the skin / N. Malishevskaya, A. Sokolova // 12th EADV Spring Symposium Abstracts. - Valencia (Spain), 5 - 8 March 2015. – CD-ROM.
11. Sokolova, A. Method of spectrophotometric intradermal analysis for the diagnosis of skin neoplasms / A. Sokolova // 4th World Congress of Dermoscopy, 16-18 April 2015, Vienna, Austria – P4-10.
12. Sokolova, A. The current skin cancer incidence in the Russian Federation and the Ural Federal District / N. Malishevskaya, A. Sokolova // 24th EADV Congress Abstracts. - Copenhagen (Denmark), 7 - 11 October 2015. – CD-ROM.
13. Sokolova, A. Amelanotic melanoma of the thigh skin: case report / A. Sokolova, N. Malishevskaya // 8th World meeting of Interdisciplinary Melanoma /Skin Centers / 11th Congress of the European Association of Dermato-Oncology Abstracts. - Marseille (France), 28 - 31 October 2015. – P037.
14. Sokolova, A. Premalignant background in the development of skin melanoma / N. Malishevskaya, A. Sokolova // 13th EADV Spring Symposium Abstracts. - Athens (Greece), 19 – 22 Mai 2016. – CD-ROM.
15. Sokolova, A. Spectrophotometric method of intradermal test for pigmented skin lesions diagnosis / A. Sokolova, N. Malishevskaya // 16th World Congress on Cancers of the Skin / 12th Congress of the European Association of Dermato-Oncology (EADO) Abstracts. - Vienna (Austria), 31 August – 3 September 2016. – CD-ROM.
16. Sokolova, A. Malignant skin tumors morbidity in the Ural federal district, Russia / N. Malishevskaya, A. Sokolova // 25 th EADV Congress Abstracts. - Vienna (Austria), 28 September –2 October 2016. – CD-ROM.
17. Соколова, А. В. Беспигментная меланома / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова // **Лечащий врач**. — 2017. — № 8. — С. 57-60.
18. Соколова, А. В. Беспигментная меланома кожи бедра: клиническое наблюдение /А. В. Соколова, Н. П. Малишевская // **Вестник уральской медицинской академической науки**. — 2018. — Т.15 — №1. — С. 29-32.
19. Соколова, А. В. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия для диагностики меланоцитарных новообразований кожи / А. В. Соколова, Н. П. Малишевская // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. — 2017. — Т.20. — № 6. — С. 324-330.

20. Sokolova, A. Diagnostic accuracy of SIAGraphy based on the experience of dermatologist / A. Sokolova, N. Malishevskaya // 26th EADV Congress Abstracts. - Geneva (Switzerland), 13-17 September 2017.- CD-ROM.
21. Соколова, А. В. Заболеваемость меланомой кожи населения Уральского федерального округа / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова, В. Г. Петкау, М. В. Пазина // **Уральский медицинский журнал**. -2018. -№1. – С. 90-94.
22. Соколова, А. В. Акральная лентицинозная меланома / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова, Л. В. Демидов, И. Н. Лакомова // **Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология**. — 2018. — №1. — С. 16-19.
23. Соколова, А. В. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи населения Российской Федерации и федеральных округов / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова, Л. В. Демидов // **Медицинский совет. Онкология**. -2018. -№ 10. - С. 161-165.
24. Соколова, А. В. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия для диагностики диспластических невусов кожи / А. В. Соколова, Н. П. Малишевская // **Acta biomedica scientifica**. — 2018. — Т.3. — №2. — С. 50-55.
25. Соколова, А. В. Ошибки в диагностике меланоцитарных новообразований кожи. / А. В. Соколова, Н. П. Малишевская // **Современные проблемы науки и образования**. — 2018. — № 2; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27502>.
26. Соколова, А. В. Диагностические возможности спектрофотометрического интрадермального анализа в дифференциальной диагностике меланоцитарных новообразований кожи / А. В. Соколова, Н. П. Малишевская // **Клиническая дерматология и венерология**. -2018. Т.17. -№ 3. – С. 52-55.
27. Соколова, А. В. Целесообразность определения онкомаркеров S100, CD44 у пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики / А. В. Соколова // **Уральский медицинский журнал**. -2018. -№5. – С.121-123.
28. Патент РФ № 95140 «Схема алгоритма дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (СИАскопии)». Заявка: 2014504010, 7.10.2014. Оpubл. 4.08.2015. Авторы: Малишевская Н. П., Соколова А. В.
29. Патент РФ № 108829 «Схема организации поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов диагностики». Заявка: 2017504771, 03.08.2017. Оpubл: 24.05.2018. Авторы: Малишевская Н. П., Соколова А. В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО	автономный округ
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБУ	государственное бюджетное учреждение
ДН	диспластический невус
ЗНО	злокачественные новообразования
КЛСМ	конфокальная лазерная сканирующая микроскопия
МК	меланома кожи
МН	меланоцитарный невус
ОЭСКА	оптико-электронная система колориметрического анализа
РФ	Российская Федерация
СИА	спектрофотометрический интрадермальный анализ
УрФО	Уральский федеральный округ
AUC	площадь под кривой (area under curve)
EADO	Европейская ассоциация дерматоонкологии (European Association of Dermato-Oncology)
EADV	Европейская академия дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology)
ROC	receiver operating characteristic