

Министерство здравоохранения Свердловской области

Государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт
дерматовенерологии и иммунопатологии»

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ **(ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ,** **ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ)**

Атлас

Екатеринбург
ООО «Издательско-полиграфическое предприятие “Макс-Инфо”»
2016

УДК: 616.5-006(-084.4)
ББК 55.83я61
Д-364

Авторский коллектив:

д-р мед. наук, профессор Н. П. Малишевская, д-р мед. наук, профессор М. М. Кохан,
канд. мед. наук А. В. Соколова, канд. мед. наук И. А. Куклин, канд. биол. наук Г. Д. Сафронова,
канд. мед. наук М. В. Пазина, канд. мед. наук Е. П. Топычанова, канд. мед. наук А. И. Толстая,
канд. мед. наук Е. В. Гришаева, И. Н. Лакомова, О. Г. Римар

Под общей редакцией профессора Н. В. Кунгурова

Ответственные редакторы:

доктор медицинских наук, профессор Н. П. Малишевская,
доктор медицинских наук, профессор М. М. Кохан

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней
ГОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета
им. И. М. Сеченова, руководитель клиники дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского В. А. Молочков;

доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии
ГБОУ ВПО Уральского государственного медицинского университета С. А. Берзин

Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы
кожи) : атлас / под общ. ред. проф. Н. В. Кунгурова. – Екатеринбург : Издательско-поли-
графическое предприятие «Макс-Инфо», 2016. – 168 с.

ISBN 978-5-9906-4036-8

В атласе представлены данные о современном состоянии и динамике заболеваемости злокачественными новообразованиями (меланомой и раком кожи) населения России, 8 федеральных округов и 6 субъектов Федерации Уральского федерального округа за 2004–2014 гг.; показатели активного выявления, стадийной структуры и первогодичной летальности больных.

Кратко освещены основные эндогенные и экзогенные факторы риска данных заболеваний, дана сравнительная характеристика клинических форм меланомы и рака кожи, их дифференциальная диагностика с другими новообразованиями.

Отдельные разделы посвящены ошибкам в клинической диагностике меланомы и рака кожи с описанием характерных клинических случаев: диспансерному наблюдению больных с предопухоловой патологией кожи, с акцентом на признаки, свидетельствующие о возможной малигнизации наиболее часто встречающихся предраковых эпителиальных поражений кожи (актинического кератоза, хронического рубцового кератоза, трофических язв и др.) и доброкачественных меланоцитарных невусов. Даны оценка риска и клинические признаки злокачественной трансформации предшественников меланомы (злокачественного лентиго, диспластического невуса, врожденного меланоцитарного невуса). Указаны основные принципы формирования групп диспансерного наблюдения, дифференцированных по степени риска развития меланомы кожи, тактика диспансерного наблюдения больных с меланомоопасными невусами.

Отдельный раздел посвящен неинвазивным методам диагностики (эпилюминесцентной дерматоскопии, спектрофотометрическому интрадермальному анализу, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии).

Во второй части атласа представлены современные данные о клинике, диагностике и лечении первичных лимфом кожи.

Освещены вопросы эффективного организационного взаимодействия дерматовенерологической и онкологической служб по раннему выявлению злокачественных новообразований и первичных лимфом кожи.

В атласе представлены более 200 фотографий клинических наблюдений больных с новообразованиями и первичными лимфомами кожи, дерматоскопических имиджей, СИА-сканов.

Предназначен для дерматовенерологов, косметологов, врачей общей практики.

УДК: 616.5-006(-084.4)
ББК 55.83я61

ISBN 978-5-9906-4036-8

© УрНИИДВиИ, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ЧАСТЬ 1	
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ	8
1.1. Общая характеристика заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями (по статистическим материалам за 2014 г.)	8
1.2. Современное состояние заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи в Российской Федерации и федеральных округах	9
1.3. Состояние организации и выявления больных со злокачественными новообразованиями кожи в Российской Федерации	14
1.4. Базальноклеточная карцинома	17
1.5. Плоскоклеточный рак кожи	24
1.6. Меланома кожи: факторы риска, клинические формы, диагностика, прогноз	29
1.7. Ошибки в клинической диагностике злокачественных новообразований кожи	68
1.8. Диагностика злокачественных новообразований кожи	82
1.8.1. Общие принципы и методы диагностики ЗНО кожи	82
1.8.2. Неинвазивные методы диагностики меланомы кожи	84
1.9. Диспансерное наблюдение больных с предопухоловой патологией кожи	106
1.10. Вопросы профилактики и организации раннего выявления больных со злокачественными новообразованиями кожи	113
ЧАСТЬ 2	
ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ	122
2.1. Общее определение и современная классификация ПЛК	123
2.2. Клинические формы Т-клеточных первичных лимфом кожи	123
2.3. В-клеточные лимфомы кожи	134
2.4. Клиническая диагностика ПЛК	137
2.5. Лабораторная диагностика ПЛК	139
2.6. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с первичными лимфомами кожи: клинические и организационно-правовые аспекты	155
Список рекомендуемой литературы	165

Список основных сокращений

АД	– атопический дерматит
АК	– актинический кератоз
АКЛК	– анапластическая крупноклеточная лимфома кожи
АЛМ	– акральная лентигиозная меланома
БКР	– базальноклеточный рак
ГКС	– глюкокортикостероидный
ГМ	– грибовидный микоз
ДН	– диспластический невус
ДС	– дерматоскопический счет
ЗЛК	– злокачественная лимфома кожи
ЗНО	– злокачественные новообразования
ИГХ	– иммуногистохимический
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФТ	– иммунофенотипирование
КВУ	– кожно-венерологические учреждения
КЛСМ	– конфокальная лазерная сканирующая микроскопия
КУ	– косметологические учреждения
ЛК	– лимфома кожи
ЛП	– лимфоматоидный папулез
ЛПЗК	– лимфопролиферативные заболевания кожи
МК	– меланома кожи
МКА	– моноканальные антитела
МКБ	– международная классификация болезней
МН	– меланоцитарный невус
НТ	– наружная терапия
ПКР	– плоскоклеточный рак
ПЛК	– первичная лимфома кожи
ПМ	– первично-множественный
СИА	– спектрофотометрический интрадермальный анализ
СИА-сканы	– сканы, полученные при спектрофотометрическом интрадермальном анализе
СС	– синдром Сезари
ТКЛК	– Т-клеточная лимфома кожи
УрНИИДВиИ	– Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии
УФА	– длинноволновые ультрафиолетовые лучи
УФВ	– средневолновые ультрафиолетовые лучи
УФО	– ультрафиолетовое облучение
ФТГМ	– фолликулотропный грибовидный микоз
ФХТ	– фотохимиотерапия
JEADV	– журнал Европейской академии дерматологии и венерологии
SPF	– солнцезащитный фактор

ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья граждан определена Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Закон устанавливает приоритет профилактики в сфере охраны здоровья, что обеспечивается, в частности, путем осуществления мероприятий по предупреждению и раннему выявлению заболеваний, в том числе социально значимых.

Согласно «Концепции развития системы отечественного здравоохранения до 2020 года» большая роль в сохранении и укреплении здоровья населения Российской Федерации отводится диспансеризации населения, своевременному выявлению и диспансерному наблюдению лиц, относящихся к группам риска, в том числе по развитию злокачественных новообразований (ЗНО).

Повышенное внимание к онкологии обусловлено устойчивой тенденцией роста заболеваемости ЗНО, которые отнесены к социально значимым заболеваниям. Показатель распространенности ЗНО в массиве населения Российской Федерации достиг в 2014 г. 2252,4 на 100 тыс. населения [1].

В целях улучшения оказания специализированной онкологической помощи населению Российской Федерации, совершенствования системы профилактики и лечения, уменьшения смертности и инвалидизации от ЗНО разработана и утверждена Национальная онкологическая программа. Предусмотренные программой этапы реализации к 2012 и 2020 гг. направлены на профилактику онкологических заболеваний, увеличение показателей выявляемости больных на ранних стадиях злокачественного процесса, снижение смертности и инвалидности населения от ЗНО, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных. Одной из ее приоритетных задач является обеспечение своевременной диагностики предопухоловой патологии и ЗНО визуальных локализаций на ранних стадиях [2].

ЗНО занимают лидирующие позиции в структуре онкопатологии в России, ряде европейских стран и США. По данным официальной статистики в структуре онкологических заболеваний населения Российской Федерации ЗНО кожи вместе с меланомой (МКБ 10–С44, 46.0; С43) стабильно занимают I–II ранговые места среди всей злокачественной патологии. Современная эпидемиологическая ситуация по ЗНО кожи в РФ характеризуется неуклонным ростом заболеваемости.

Распространенность меланомы кожи в 2014 г. составила 54,8 случаев на 100 тыс. населения, что на 51,8 % больше, чем в 2004 г., рас-

пространенность рака кожи – 269,9 (рост за тот же период составил 24,7 %).

К сожалению, в последние два десятилетия в РФ отмечается ослабление профилактической работы, в том числе по опухолям визуальных локализаций. Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных активно, в 2014 г. в РФ составил лишь 19,9 %, при этом в некоторых федеральных округах и субъектах Федерации он находится на крайне низком уровне (0,0–10,9 %). Средний показатель активного выявления больных раком кожи в 2014 г. составил 30,8 %, но при этом в некоторых субъектах Федерации он составлял от 0 до 4,6 %. При диагностике ЗНО кожи сохраняются недопустимо высокие показатели запущенности. Показатель запущенности при меланоме кожи (III–IV стадии) в 2011–2014 гг. составлял 25,8–22,1 [3].

Медико-социальными последствиями несвоевременного выявления больных со ЗНО кожи является формирование инвалидности у значительного контингента пациентов, среди которых высока доля лиц трудоспособного, в том числе молодого, возраста. До 80 % случаев смертности больных от ЗНО кожи обусловлены меланомой, в том числе в течение первого года с момента установления диагноза. Несмотря на то, что средний показатель первогодичной летальности больных меланомой кожи в РФ имеет тенденцию к снижению, в 2011–2014 гг. он находится на уровне 13,3–11,9 %.

Показатели запущенности, инвалидности, первогодичной летальности и смертности от ЗНО кожи свидетельствуют о крайне негативных медико-социальных последствиях поздней диагностики ЗНО кожи, значительную часть которых можно предотвратить за счет активного, своевременного и раннего выявления больных на всех видах профилактических осмотров и при самостоятельном обращении больных, формирования онкологической настороженности как среди населения, так и у медицинских работников всех специальностей неонкологического профиля, в первую очередь дерматовенерологов, косметологов, врачей общей практики.

Проведенные в УрНИИДВИИ исследования показали, что запущенные случаи меланомы в равной степени обусловлены как поздним обращением пациентов к врачу (49,5 %), так и врачебными ошибками (50,5 %) в клинической диагностике на «доонкологическом» амбулаторно-поликлиническом этапе диагностического маршрута больных [4].

До настоящего времени нерешенной проблемой является отсутствие диспансерного

наблюдения больных с предраковыми заболеваниями кожи, несмотря на то, что своевременное выявление больных с предопухоловой патологией, их лечение и реабилитация в процессе наблюдения в значительной степени снижают или предотвращают риск дальнейшей злокачественной трансформации, что является одним из важнейших элементов профилактики ЗНО.

Своевременное и раннее выявление пациентов со ЗНО кожи возможно лишь при наличии как онкологической настороженности населения, так и дерматовенерологов и косметологов, которые в большинстве случаев являются врачами первого контакта (обращения) больных, имеющих те или иные изменения на коже.

В связи с этим существует необходимость в знании врачей неонкологических специальностей современных тенденций заболеваемости ЗНО кожи, состояния показателей организации раннего выявления, частоты регистрации больных на поздних стадиях, их годовичной летальности, активного выявления, а также клиники предраковых и ЗНО кожи, особенно начальных проявлений, их дифференциальной диагностики.

Важным этапом на пути ранней диагностики ЗНО кожи стало внедрение неинвазивного метода диагностики – дерматоскопии [5], который включен в «Порядок оказания медицинской помощи больным по профилю «дерматовенерология», а наличие дерматоскопов является стандартом всех лечебных и диагностических кабинетов КВ и КУ. Это позволяет значительно облегчить процесс дифференциальной диагностики, снизить не только число случаев несвоевременной диагностики и ее трагических последствий, но и избежать гипердиагностики, неадекватных деструкций и необоснованных хирургических вмешательств. Всем этим вопросам посвящена первая часть атласа.

Проблема своевременной диагностики и эффективного лечения первичных лимфом кожи (ПЛК), как и других злокачественных новообразований, также является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины. При ПЛК пролиферация патологического клона Т-лимфоцитов, НК-клеток или В-лимфоцитов, аффинных к кожной ткани, на начальных этапах развития онкологического процесса первично возникает исключительно в коже, что определяет локализацию и клинические проявления патологического процесса, в том числе субъективной симптоматики, имитирующих целый ряд дерматологических заболеваний. В связи с этим врачом «первого контакта» больных с ПЛК являются специалисты-дерматовенерологи.

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи (Т-ПЛК) составляют подавляющее большинство из диагностируемых лимфом кожи – от 65 до 90 % от всех зарегистрированных случаев, среди которых наиболее часто встречается грибовидный микоз. Т-ПЛК относятся к наиболее тяжелым пролиферативным поражениям кожи с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Актуальность проблемы ПЛК определяется объективной сложностью диагностики на ранних стадиях развития заболевания; сложностью проведения терапии, что подчас связано с отсутствием междисциплинарного взаимодействия с онкологами и гематологами, а также с отсутствием современных организационных решений по осуществлению специализированной помощи больным ПЛК.

Достоверные данные о заболеваемости ПЛК в Российской Федерации отсутствуют, так как из-за неполноценности существующей системы статистического учета в статистических отчетных формах (основанных на использовании МКБ 10 пересмотра) ПЛК учитываются в рубрике злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани (С81–С96) и теряются в группе злокачественных лимфом (С84), где первичные кожные лимфомы регистрируются вместе с другими периферическими лимфомами. Таким образом, существующая система статистического учета позволяет судить о заболеваемости ПЛК лишь косвенным путем, основываясь на динамике изменений всей группы злокачественных новообразований лимфоидной ткани.

Анализ данных литературы свидетельствует о возрастающем внимании специалистов к лимфопролиферативным заболеваниям кожи, заболеваемость которыми по данным зарубежных исследователей неуклонно возрастает в промышленно развитых странах. Заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в мире варьирует от 0,3 до 1,18 случаев на 100 тыс. населения и продолжает увеличиваться, а в США, по данным эпидемиологических исследований, количество вновь диагностируемых ЗЛК за последние 30 лет увеличилась в 3 раза [6; 7].

Ранее проведенные исследования в ФГБУ УрНИИДВиИ выявили недостатки и сложности в организации оказания специализированной медицинской помощи больным ПЛК в территориях РФ: низкий уровень регистрации ПЛК в 31,4 % территориальных кожно-венерологических диспансерах и полное отсутствие диагностированных случаев в 68,6 % учреждений; недостаточное внимание к формированию группы диспансерного наблюдения больных с подозрением на развитие лимфом кожи, неудовлетворительный уровень диагностирования ПЛК, в том числе на ранних стадиях разви-

тия заболевания, что связано с недостаточным кадровым и ресурсным обеспечением, низкой диагностической активностью и организационными трудностями во взаимодействии со смежными специалистами.

Опыт Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии показывает, что среди больных дерматологического стационара ежегодно до 60 пациентов с неустановленными дерматологическими диагнозами нуждаются в патоморфологическом и иммуногистохимическом исследованиях кожи, направленных на верификацию ЛК или установление диагноза какого-либо хронического доброкачественного дерматоза.

Таким образом, представляется актуальным обобщение современных данных литературы и многолетнего личного опыта ученых УрНИИДВиИ в диагностике злокачественных новообразований и первичных лимфом кожи, что отражено в представленном атласе и послужит основой оптимизации оказания медицинской помощи больным с онкопатологией кожи.

Авторы выражают надежду, что атлас станет источником дополнительных знаний для специалистов, практикующих в области дерматовенерологии, косметологии и общей врачебной практики.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ

1.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (ПО СТАТИСТИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛАМ ЗА 2014 Г.)

В 2014 г. в России было выявлено 566 970 новых случаев ЗНО (54,2 % – у женщин, 45,8 % – у мужчин), что на 21,1 % больше, чем в 2004 г. Совокупный показатель распространенности ЗНО составил 2252,4 случая на 100 тыс. населения (2,25 % всего населения) [1].

В общей структуре онкологической заболеваемости всего населения России ведущими локализациями являются: кожа (с меланомой – 14,2 %), молочная железа (11,6 %), трахея, бронхи, легкие (10,2 %), желудок (6,7 %), ободочная кишка (6,6 %), предстательная железа (6,6 %), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (4,9 %), лимфатическая и кровеносная ткань (4,6 %), тело матки (4,2 %), мочевого пузыря (2,6 %), яичник (2,4 %).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения 1-е место занимают опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,8 %), 2-е – предстательной железы (14,3 %), 3-е – ЗНО кожи (с меланомой – 11,5 %), желудка (8,2 %).

Ведущей онкологической патологией у женского населения является рак молочной железы (21,2 %), на втором месте – новообразования кожи (с меланомой – 16,6 %), тела матки (7,7 %).

У всех заболевших в возрасте до 30 лет наиболее часто развиваются гемобластозы (31,8 %), злокачественные опухоли головного мозга и других отделов нервной системы (10,7 %), щитовидной железы (7,0 %), шейки матки (6,7 %), кожи с меланомой (5,8 %).

В возрастной группе населения 30–59 лет наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (15,7 %), трахеи, бронхов, легкого (9,7 %), кожи (с меланомой – 9,8 %).

В структуре онкологической заболеваемости лиц пожилого возраста (60 лет и старше) в РФ преобладают опухоли кожи (с меланомой – 16,7 %), легкого (10,7 %), молочной железы (9,8 %), ободочной кишки (7,7 %), желудка (7,4 %).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в возрасте 30–59 лет доминируют новообразования трахеи, бронхов, легкого (18,9 %), кожи (с меланомой – 9,6 %),

желудка (8,2 %), почки (7,0 %), лимфатической и кровеносной ткани (6,1 %). У женщин – опухоли молочной железы (27,1 %), кожи (с меланомой – 10,0 %), шейки (10,0 %) и тела (9,1 %) матки.

В возрастной группе 60 лет и старше у мужчин доминируют опухоли предстательной железы (18,5 %), трахеи, бронхов, легкого (17,8 %), кожи (с меланомой – 12,5 %); у женщин – ЗНО кожи (с меланомой – 20,4 %), ободочной кишки (8,6 %), тела матки (7,1 %).

В 2014 г. впервые выявлены 36 174 первично-множественных опухолей (24,8 на 100 тыс. населения), что составляет 6,4 % от всех впервые выявленных ЗНО, из них синхронные опухоли составляют 27,5 % (табл. 1.1.1).

Таблица 1.1.1

Первично-множественные злокачественные новообразования в России в 2011–2014 гг.

Показатель	2011	2012	2013	2014	Динамика, %
Число ПМ ЗНО выявлено в году	24 774	29 763	32 841	36 174	+46,0
% от общего числа впервые выявленных	4,7	5,7	6,1	6,4	+36,2
На 100 тыс. населения	17,3	20,8	22,9	24,8	+43,4

«Грубый» показатель заболеваемости населения России всеми ЗНО в 2014 г. на 100 тыс. населения России составил 388,0 на 100 тыс. населения, прирост за 2004–2014 гг. составил 18,0 %, что в значительной мере определено неблагоприятным направлением демографических процессов в популяции России, обусловившим «постарение» населения. Наиболее высокий уровень «грубого» показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями традиционно отмечается в ряде административных территорий России, среди населения которых велик удельный вес старших возрастных групп.

1.2. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ

В общей структуре онкологической заболеваемости населения РФ в 2014 г. [1] ведущими локализациями ЗНО являются кожа (с меланомой – 14,2 %), молочная железа (11,6 %), органы бронхо-легочной системы (10,2 %).

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения ЗНО кожи (включая меланому) занимают 3-е ранговое место, составляя 10,5 %, после ЗНО трахеи, бронхов и легких (17,8 %) и предстательной железы (14,3 %). В структуре онкологической заболеваемости женского населения ЗНО кожи (с меланомой), занимают 2-е место (16,6 %) после рака молочной железы (21,2 %).

Среди всех заболевших ЗНО в РФ в возрасте до 30 лет ЗНО кожи составили 5,8 %, в возрастной группе населения 30–59 лет – 9,8 %. В структуре онкозаболеваемости лиц пожилого возраста (60 лет и старше) преобладали опухоли кожи (включая меланому), которые среди всех локализаций заняли 1-е ранговое место (16,7 %).

В структуре онкозаболеваемости мужской популяции в возрасте 30–59 лет наряду с ЗНО бронхо-легочной системы (18,9 %) доминируют и злокачественные новообразования кожи, также занимая лидирующие позиции – 2-е ранговое место (9,6 %), среди женского населения – 10,0 %. В возрастной группе 60 лет и старше у мужчин злокачественные новообразования кожи занимают 3-е ранговое место (12,5 %) после рака предстательной железы (18,5 %), трахеи и бронхов (17,8 %), а в женской популяции – 1-е, составляя 20,4 %.

В 2014 г. в РФ было выявлено 72 987 новых случаев ЗНО кожи (С43, С44, С46.0), из них 9493 меланомы (С43) и 63 494 других НЗО кожи. Удельный вес меланомы среди ЗНО кожи составил 12,16 %, рак кожи – 87,84 %. Удельный вес меланомы среди всех онкологических заболеваний населения России – 1,67 %.

Распространенность меланомы в Российской Федерации (численность контингента больных на 100 тыс. населения) в 2004–2014 гг. варьировала от 36,1 (2004) до 54,8 (2014) и за 10 лет возросла на 51,8 %. Индекс накопления контингента больных меланомой увеличился с 7,4 до 9,1 (+23,0 %).

Распространенность других злокачественных новообразований кожи (С44, С46.0) за этот же период возросла с 216,4 до 269,9 на 100 тыс. населения (+24,7 %). Показатель распространенности рака кожи уступает лишь показателю распространенности рака молочной железы (411,1).

«Грубый» показатель заболеваемости меланомой в России в 2014 г. составил 6,50 случая

на 100 тыс. населения, стандартизованный – 4,13 (табл. 1.2.1).

Заболеваемость меланомой населения 8 федеральных округов России [1] в «грубых» показателях варьировала от 3,36 случаев на 100 тыс. населения в Северо-Кавказском ФО до 9,85 – в Крымском ФО; в стандартизованных показателях – от 2,79 в Северо-Кавказском ФО до 6,10 – в Крымском ФО (коэффициент вариативности стандартизованных показателей – 1,88).

Таблица 1.2.1
Заболеваемость меланомой кожи населения различных федеральных округов России в 2014 г.

Субъекты Федерации	Все население			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизованный	ошибка
Российская Федерация	9493	6,50	4,13	0,04
Центральный ФО	2870	7,38	4,33	0,09
Северо-Западный ФО	1115	8,07	4,93	1,16
Южный ФО	1005	7,19	4,40	0,15
Северо-Кавказский ФО	323	3,36	2,79	0,16
Крымский ФО	226	9,85	6,10	0,44
Приволжский ФО	1866	6,28	3,99	0,10
Уральский ФО	705	5,75	3,89	0,15
Сибирский ФО	1041	5,39	3,66	0,12
Дальневосточный ФО	342	5,50	3,77	0,21

В гендерной структуре заболевших меланомой преобладают женщины (62,36 %). Анализ гендерных особенностей заболеваемости меланомой кожи показал, что уровень заболеваемости женского населения России (табл. 1.2.2) больше, чем мужчин (табл. 1.2.3). «Грубый» показатель их заболеваемости составляет 7,55 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный – 4,42 (против 5,28 и 3,88 случаев на 100 тыс. мужского населения соответственно).

Средний возраст больных меланомой в 2014 г. (60,9 лет) значительно (на 8–9 лет) меньше среднего возраста больных раком кожи (69,5 лет) как у мужчин (59,9 года), так и у женщин (61,5 года) – табл. 1.2.4.

Самый высокий «грубый» показатель заболеваемости мужчин меланомой – в возрасте 86 лет и старше (28,07 на 100 тыс. населения), женщин – в возрасте 75–79 лет (21,08 на 100 тыс. женского населения).

**Динамика среднего возраста
больных с впервые в жизни
установленным диагнозом
ЗНО кожи в РФ
за период 2004–2014 гг.**

Локализация, нозологическая форма	2004			2014		
	Средний возраст больных			Средний возраст больных		
	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.	оба пола
Меланома (С43)	55,6	59,0	57,7	59,9	61,5	60,9
Другие ЗНО кожи (С44, С46.0)	66,7	69,0	68,1	68,1	70,3	69,5
Все новообразования (С00-97)	63,4	63,1	63,3	64,4	63,9	64,1

Наибольший рост (в 13 раз) по возрастной группе показателя заболеваемости меланомой происходит в период с возраста 0–4 года (0,03 на 100 тыс. населения соответствующего возраста) до 15–19 лет (0,39) и в 3,6 раза – с 20–24 лет (1,03 на 100 тыс. населения) до 35–39 лет (3,67 случаев на 100 тыс. населения соответствующего возраста). В последующих возрастных группах уровень заболеваемости меланомой увеличивается в 2,2–1,55 раза в каждый последующий 5-летний возрастной период.

Таблица 1.2.2

**Заболеваемость меланомой кожи
женского населения
Российской Федерации в 2014 г.**

Субъекты Федерации	Женщины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизован- ный	ошибка
Российская Федерация	5920	7,55	4,42	0,06
Центральный ФО	1790	8,50	4,62	0,12
Северо-Западный ФО	740	9,94	5,61	0,23
Южный ФО	600	8,01	4,61	0,21
Северо-Кавказский ФО	192	3,79	2,87	0,22
Крымский ФО	129	10,41	5,98	0,59
Приволжский ФО	1172	7,31	4,30	0,14
Уральский ФО	448	6,84	4,28	0,22
Сибирский ФО	645	6,25	3,85	0,16
Дальневосточный ФО	204	6,32	3,84	0,28

Таблица 1.2.3

**Заболеваемость меланомой кожи
мужского населения
Российской Федерации в 2014 г.**

Федеральные округа РФ	Мужчины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизован- ный	ошибка
Российская Федерация	3573	5,28	3,88	0,07
Центральный ФО	1080	6,06	4,09	0,13
Северо-Западный ФО	375	5,88	4,28	0,23
Южный ФО	405	6,23	4,28	0,22
Северо-Кавказский ФО	131	2,88	2,71	0,24
Крымский ФО	97	15,67	10,18	1,92
Приволжский ФО	694	5,07	3,73	0,15
Уральский ФО	257	4,50	3,55	0,23
Сибирский ФО	396	4,41	3,45	0,18
Дальневосточный ФО	138	4,62	3,65	0,32

В 2014 г. в Российской Федерации выявлено 12 детей в возрасте от 0 до 14 лет, больных меланомой кожи (из них 3 мальчика до пяти лет) и 27 детей в возрасте 15–19 лет [1].

Анализ динамики показателей заболеваемости ЗНО кожи за 2004–2014 гг. показал прогрессивный рост грубых показателей заболеваемости населения Российской Федерации меланомой на 29,96 % и другими новообразованиями кожи – на 29,93 % (по всей онкозаболеваемости за тот же период рост составил 18,04 %). Среднегодовой темп прироста грубого показателя по меланоме и другим ЗНО кожи составил 2,57 % и является одним из самых высоких среди других локализаций ЗНО, превышая среднегодовой показатель прироста по всем ЗНО (1,64 %) – табл. 1.2.5.

Сравнение среднегодового темпа прироста и общего прироста стандартизованных показателей заболеваемости всеми ЗНО и заболеваемости ЗНО кожи за 10 лет показывает, что среднегодовой темп прироста заболеваемости населения РФ меланомой (1,58 %) и раком кожи (1,51 %) в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической заболеваемости (0,80 %). Показатель общего прироста стандартизованных показателей заболеваемости за 2004–2014 гг. меланомой (17,27 %) и раком кожи (16,42 %) также значительно превышает показатель прироста (8,39 %) по всей онкологической заболеваемости. Среди субъектов Российской Федерации самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой в 2014 г., превышающие средний по РФ (4,13 случаев на 100 тыс. населения) в 1,5–2,3 раза, зарегистрированы в Севастополе (9,36), Мурманской (6,69) и Смоленской (6,03) областях [1].

Динамика «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости меланомой и другими ЗНО кожи населения Российской Федерации (мировой стандарт) за 2004–2014 гг.

Локализация, нозологическая форма	Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения				Среднегодовой темп прироста, %		Общий прирост, %	
	2004		2014		«Грубый»	Стандарт.	«Грубый»	Стандарт.
	«Грубый»	Стандарт.	«Грубый»	Стандарт.				
Все население								
Меланома (С43)	5,10	3,57	6,50	4,13	2,57	1,58	29,96	17,27
Другие ЗНО кожи (С44, С46.0)	38,04	22,87	48,72	26,29	2,57	1,51	29,93	16,42
Мужчины								
Меланома (С43)	4,05	3,26	5,28	3,88	2,78	1,81	32,88	20,14
Другие ЗНО кожи (С44, С46.0)	31,39	25,38	38,69	27,39	2,13	0,86	24,16	9,02
Женщины								
Меланома (С43)	6,0	3,86	7,53	4,42	2,46	1,52	28,43	16,54
Другие ЗНО кожи (С44, С46.0)	43,81	22,07	57,39	26,13	2,83	1,82	33,51	20,26

Наиболее высокие показатели заболеваемости меланомой мужчин, превышающие в 1,6–2,6 раза среднероссийский (3,88 на 100 тыс. населения), в Севастополе (10,18), Смоленской области (7,01), Республике Карелия (6,49), Республике Коми (6,13).

Наиболее высокие показатели заболеваемости меланомой женского населения, превышающие среднероссийский (4,42 на 100 тыс. женского населения), в Республике Удмуртия (10,62), Пензенской (10,57), Самарской (9,92), Кировской (9,63) областях, Севастополе (9,36), Камчатском крае (9,42), Саратовской области (8,64), Приморском крае (8,34), Оренбургской (8,11), Нижегородской (8,4), Курганской (8,02), Мурманской (7,92) областях, Хабаровском (7,57), Алтайском (7,55), Красноярском (7,55) краях, в Свердловской (7,30), Челябинской (7,13) и Калининградской (7,04 случаев на 100 тыс. женского населения) областях.

Сравнительный анализ показателей кумулятивного риска развития ЗНО у населения РФ (0–74 года) показывает, что среди всех локализаций риск развития рака кожи в 2004–2014 гг. один из самых высоких (4-е ранговое место) и имеет тенденцию к росту. Показатель кумулятивного риска по меланоме вырос с 2004 г. на 23,68 %, по раку кожи – на 16,10 % (табл. 1.2.6).

Таблица 1.2.6

Кумулятивный риск развития меланомы и других злокачественных новообразований кожи в РФ (2004–2014)

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Показатель кумулятивного риска		Изменение показателя в % за 2004–2014 гг.
		2004	2014	
Меланома	С43	0,38	0,47	+23,68
Другие ЗНО кожи	С44, С46.0	2,67	3,10	+16,10

Заболеваемость ЗНО кожи населения Уральского ФО

В Уральском ФО в 2014 г. зарегистрировано 5944 впервые выявленных больных со ЗНО кожи (С43, С44, С46.0), из них 705 – меланомой и 5239 – другими новообразованиями кожи. Удельный вес меланомы от всех ЗНО кожи составил 11,86 %, других новообразований кожи – 88,14 % [1].

Заболеваемость меланомой населения субъектов Федерации Уральского ФО в 2014 г. представлена в табл. 1.2.7.

Таблица 1.2.7
**Заболеваемость меланомой кожи населения
 субъектов Уральского ФО
 в 2014 г.**

Субъекты Уральского ФО	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизован- ный	ошибка
Свердловская область	279	6,45	4,07	0,26
Челябинская область	222	6,35	4,01	0,28
Курганская область	50	5,72	3,48	0,53
Тюменская область (без АО)	77	5,43	4,08	0,48
Ханты-Мансийский АО	56	3,49	2,93	0,42
Ямало-Ненецкий АО	21	3,89	3,38	0,88
Уральский ФО	705	5,75	3,89	0,15
Российская Федерация	9493	6,50	4,13	0,04

Заболеваемость меланомой населения Уральского ФО в 2014 г. (см.: табл. 1.2.7) в «грубых» показателях составила 5,75 случаев на 100 тыс. населения (в РФ – 6,50), варьируя в различных субъектах Федерации округа от 6,45 в Свердловской области до 3,49 в Ханты-Мансийском АО. В двух областях (Свердловской и Челябинской) «грубый» показатель заболеваемости меланомой был выше (соответственно 6,45 и 6,35 случаев на 100 тыс. населения) среднеокружного показателя (5,75) на 12,2 % и 10,4 %.

Сравнительный анализ стандартизованных показателей (мировой стандарт) свидетельствует о том, что более высокие показатели заболеваемости меланомой были зарегистрированы в Тюменской (4,08) и Свердловской (4,07 случаев на 100 тыс. населения) областях, которые превышали среднеокружной (3,89 на 100 тыс. населения). Из 6 субъектов Федерации Уральского ФО в 2014 г. минимальный уровень заболеваемости населения меланомой был зарегистрирован в Ханты-Мансийском АО, где стандартизованный показатель составил 2,93 на 100 тыс. населения.

В гендерной структуре впервые заболевших меланомой в Уральском ФО преобладают женщины (63,55 %), удельный вес мужчин составляет 36,45 % (соотношение женщин и мужчин: 1,7 : 1,1).

Сравнительный анализ показателей заболеваемости меланомой по гендерному признаку показывает, что в Уральском ФО уровень заболеваемости меланомой женщин и в «грубых» показателях (6,84 на 100 тыс. женского населения) превышает заболеваемость мужчин в 1,5 раза, в стандартизованных – в 1,2

раза (4,28 и 3,55 случая соответственно на 100 тыс. женского и мужского населения) – табл. 1.2.8 и 1.2.9.

Таблица 1.2.8
**Показатели заболеваемости меланомой
 женского населения
 в Уральском ФО в 2014 г.**

Субъекты Уральского ФО	Женщины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизован- ный	ошибка
Свердловская область	171	7,30	4,33	0,36
Челябинская область	135	7,13	4,25	0,40
Курганская область	38	8,05	4,12	0,74
Тюменская область(без АО)	50	6,66	4,60	0,69
Ханты-Мансийский АО	40	4,86	3,69	0,61
Ямало-Ненецкий АО	14	5,21	4,74	1,47
Уральский ФО	448	6,84	4,28	0,22
Российская Федерация	5920	7,55	4,42	0,06

Таблица 1.2.9
**Показатели заболеваемости
 меланомой мужского населения
 Уральского ФО в 2014 г.**

Субъекты Уральского ФО	Мужчины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизован- ный	ошибка
Свердловская область	108	5,45	4,05	0,40
Челябинская область	87	5,44	3,87	0,43
Курганская область	12	2,99	2,40	0,71
Тюменская область(без АО)	27	4,04	3,42	0,67
Ханты-Мансийский АО	16	2,04	2,16	0,61
Ямало-Ненецкий АО	7	2,58	1,75	0,67
Уральский ФО	257	4,50	3,55	0,23
Российская Федерация	3573	5,28	3,88	0,07

В 2014 г. в России был выявлен 71 191 новый случай рака кожи (С44, С46.0), из них 45 006 – у женщин и 26 185 – у мужчин. В гендерной структуре заболевших преобладали женщины (63,22 %).

«Грубый» показатель заболеваемости населения РФ раком кожи в 2014 г. составил 48,72 случаев на 100 тыс населения, стандартизованный (мировой стандарт) – 26,29 (табл. 1.2.10).

В различных федеральных округах «грубый» показатель заболеваемости населения раком кожи значительно варьировал (от 37,99 до 70,64 на 100 тыс. населения), стандартизованный – от 20,07 в Северо-Западном ФО до 34,40 – в Крымском ФО. Коэффициент вариабельности («грубого») показателя заболеваемости раком кожи составил 1,86; стандартизованного – 1,71.

Таблица 1.2.10
Заболеваемость раком кожи (С44, С46.0) населения федеральных округов России в 2014 г.

Субъекты Федерации	Все население			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизованный	ошибка
Российская Федерация	71191	48,72	26,29	0,10
Центральный ФО	18799	48,34	23,38	0,18
Северо-Западный ФО	5329	38,35	20,07	0,29
Южный ФО	8742	62,51	31,85	0,36
Северо-Кавказский ФО	3656	37,99	28,40	0,50
Крымский ФО	1621	70,64	34,40	0,92
Приволжский ФО	15951	53,66	28,48	0,24
Уральский ФО	5239	42,75	25,37	0,37
Сибирский ФО	9092	47,10	27,93	0,31
Дальневосточный ФО	2762	44,41	28,65	0,54

Сравнительный анализ стандартизованных показателей заболеваемости мужского и женского населения РФ раком кожи [1] свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий, в то время как «грубые» показатели заболеваемости раком кожи у женщин во всех федеральных округах значительно превышают таковые среди мужского населения, что, по-видимому, обусловлено разницей продолжительности жизни женского и мужского населения в России (табл. 1.2.11, 1.2.12).

Таблица 1.2.11
Заболеваемость раком кожи (С44, С46.0) женского населения федеральных округов России в 2014 г.

Субъекты Федерации	Женщины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизованный	ошибка
Российская Федерация	45 006	57,30	26,13	0,14
Центральный ФО	11848	56,27	23,17	0,24
Северо-Западный ФО	3583	48,14	20,84	0,39
Южный ФО	5321	71,07	30,93	0,47
Северо-Кавказский ФО	2159	42,56	27,31	0,64

Окончание табл. 1.2.11

Крымский ФО	966	77,96	32,38	1,17
Приволжский ФО	10 212	63,71	28,64	0,31
Уральский ФО	3370	51,45	25,19	0,47
Сибирский ФО	5781	56,02	27,73	0,40
Дальневосточный ФО	1766	54,67	29,57	0,73

Таблица 1.2.12
Заболеваемость раком кожи (С44, С46.0) мужского населения федеральных округов России в 2014 г.

Субъекты Федерации	Мужчины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		«Грубый»	Стандартизованный	ошибка
Российская Федерация	26 185	38,69	27,39	0,17
Центральный ФО	6951	38,99	24,56	0,30
Северо-Западный ФО	1746	27,37	19,44	0,48
Южный ФО	3421	52,66	34,06	0,60
Северо-Кавказский ФО	1497	32,89	30,43	0,82
Крымский ФО	655	62,04	38,74	1,56
Приволжский ФО	5739	41,90	29,21	0,40
Уральский ФО	1869	32,76	26,18	0,63
Сибирский ФО	3311	36,86	28,96	0,52
Дальневосточный ФО	996	33,33	28,35	0,93

Распространенность ЗНО кожи среди населения в Российской Федерации за 2004–2014 г. возросла по меланоме на 49,6 %, по другим новообразованиям (раку кожи) – на 23,1 % (табл. 1.2.13).

Таблица 1.2.13
Динамика распространенности ЗНО кожи в России за 2004–2014 г. (из расчета на численность населения 2014 г.)

Локализация, нозологическая форма	На 100 тыс. населения		Изменение, %
	2004	2014*	
Меланома кожи (С43)	34,7	51,9	+49,6
Другие ЗНО кожи (С44, С46.0)	210,3	268,9*	23,1

*Показатель распространенности рака кожи из всех локализаций и нозологий ЗНО выше только по раку молочной железы (2014 г. – 392,5).

Самые высокие показатели распространенности рака кожи в 2014 г. зарегистрированы в Крымском (472,0 на 100 тыс. населения) и Южном (395,0 на 100 тыс. населения) федеральных округах.

Заболеваемость раком кожи (С44, С46.0) населения Уральского ФО в 2014 г. представлена в табл. 1.2.14.

Таблица 1.2.14
**Заболееваемость раком кожи (С44, С46.0)
 населения в субъектах Уральского ФО
 в 2014 г.**

Субъекты Федерации	Мужчины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		«Грубый»	Стандартизованный	ошибка
Уральский ФО	5239	42,75	25,37	0,37
Ханты-Мансийский АО	274	17,08	17,83	1,17
Ямало-Ненецкий АО	51	9,45	12,38	2,17
Курганская область	551	63,08	30,71	1,41
Свердловская область	18,18	42,04	22,28	0,56
Тюменская область (без АО)	663	46,72	30,71	1,25
Челябинская область	1882	53,87	28,51	0,70

Всего в Уральском ФО в 2014 г. зарегистрировано 5239 впервые выявленных больных раком кожи, из них 3370 женщин (64,33 %) и 1869 мужчин (35,67 %).

Заболееваемость раком кожи населения Уральского ФО ниже, чем в среднем по РФ и в «грубых» и в стандартизованных показателях. Наибольший уровень заболеваемости населения раком кожи (в стандартизованных показателях) в субъектах УФО зарегистрирован в Курганской и Тюменской областях (30,71 на 100 тыс. населения), минимальный – в Ямало-Ненецком автономном округе (12,38 на 100 тыс. населения).

1.3. СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Оценка состояния организации по выявлению больных ЗНО проводится на основании анализа следующих статистических показателей [3]:

- удельного веса больных, выявленных активно;

- удельного веса больных, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, в том числе на самой ранней (I) стадии и в запущенных (III–IV) стадиях;

- удельного веса больных, умерших в течение первого года с момента установления диагноза (первогодичная летальность).

Показатель активного выявления по всем ЗНО в 2014 г. в РФ составлял 18,7 %. Показатель активного выявления больных меланомой кожи по-прежнему находился на неудовлетворительном уровне, составляя лишь 19,9 % (т. е. лишь каждый 5-й пациент в РФ выявляется активно), несмотря на то, что меланома – опухоль визуальной локализации. Вариабельность этого показателя среди федеральных округов России от 9,2 % в Северо-Кавказском ФО до 36,5 % – в Крымском, где этот показатель максимальный и превышает среднероссийский в 1,8 раза (табл. 1.3.1).

Таблица 1.3.1
**Удельный вес больных меланомой кожи (С43),
 выявленных активно в РФ
 и федеральных округах в 2014 г.**

Федеральные округа Российской Федерации	Средний удельный вес активно выявленных больных меланомой по округу (min–max), %
Центральный	25,7 (1,4–79,5)*
Северо-Западный	10,9 (0,0–33,0)
Южный	11,9 (0,0–15,3)
Северо-Кавказский	9,2 (0,0–47,1)
Крымский	36,5
Приволжский	22,7 (9,6–35,7)
Уральский	19,3 (8,5–27,4)
Сибирский	15,4 (0,0–40,9)
Дальневосточный	20,6 (0,0–37,9)
Российская Федерация	19,9 (0,0–79,50)

*В скобках указаны минимальный и максимальный показатели активного выявления в различных субъектах федеральных округов.

В 2014 г. в Уральском федеральном округе наибольший удельный вес активно выявленных больных меланомой зарегистрирован в Сверд-

ловской области – 27,4 %, который в 1,4 раза превышает среднеокружной показатель (19,3 %) и среднероссийский (19,9 %). В остальных субъектах УФО показатели активного выявления больных меланомой кожи ниже средних по Уральскому ФО и РФ, минимальные зарегистрированы в Курганской (8,5 %) и Тюменской (8,8 %) областях, которые в 2,3–2,2 раза ниже среднеокружного и среднероссийского (табл. 1.3.2).

Таблица 1.3.2
Удельный вес больных меланомой кожи (С43), выявленных активно в субъектах Уральского федерального округа в 2014 г.

Субъекты Уральского ФО	Удельный вес активно выявленных больных меланомой кожи, %
Свердловская область	27,4
Челябинская область	16,1
Курганская область	8,5
Тюменская область (без АО)	8,8
Ханты-Мансийский АО	16,7
Ямало-Ненецкий АО	10,0
Уральский ФО	19,3
Российская Федерация	19,9

Анализ удельного веса больных со ЗНО кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса в 2014 г., свидетельствует о том, что в РФ только третья часть больных меланомой кожи (30,2 %) выявляется на 1-й стадии опухолевого процесса. В различных федеральных округах РФ этот показатель варьирует от 20,3 % до 38,3 % (табл. 1.3.3).

Таблица 1.3.3
Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, в Российской Федерации в 2014 г.

Федеральные округа	Удельный вес больных, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, %				Стадия не установлена
	I	II	III	IV	
Российская Федерация	30,2	44,1	13,3	8,8	3,5
Центральный	29,0	45,4	14,3	3,0	3,0
Северо-Западный	30,7	44,9	10,8	8,4	5,1
Южный	27,4	51,4	12,2	8,1	0,9
Северо-Кавказский	20,3	48,1	18,1	10,6	2,8
Крымский	20,6	33,3	2,2	2,7	34,2
Приволжский	32,4	42,8	14,2	8,8	1,9
Уральский	38,3	38,2	14,9	7,6	1,0
Сибирский	29,7	41,4	12,0	12,3	4,6
Дальневосточный	31,6	39,1	14,6	12,2	2,4

Среди федеральных округов данный показатель наиболее высок в Уральском ФО (38,3 %). Среди 6 субъектов Федерации, во-

дящих в состав Уральского ФО, наибольший удельный вес больных меланомой, выявляемых на 1-й стадии – в Свердловской области (42,1 %).

Самые низкие показатели выявления больных меланомой кожи на 1-й стадии в республиках Ингушетия, Калмыкия, Чукотском АО и Еврейской АО (0,0 %), а также в Курской области (10,2 %); республиках Бурятия (10,7 %) и Хакасия (10,5 %), Кабардино-Балкарской Республике (12,1 %), Оренбургской области (14,0 %).

Каждый 4–5-й больной меланомой (22,1 %) в РФ выявляется в запущенных (III–IV) стадиях опухолевого процесса (табл. 1.3.4). Самые высокие показатели запущенности по меланоме кожи в Северо-Кавказском ФО (28,7 %) и в Дальневосточном ФО (26,8 %).

Таблица 1.3.4
Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных в запущенных стадиях (III–IV) и показатели первогодичной летальности больных в Российской Федерации в 2014 г.

Федеральные округа	Выявлено в запущенных (III–IV) стадиях, %	Удельный вес умерших в течение года, %
Российская Федерация	22,1	11,9
Центральный	22,6	9,7
Северо-Западный	19,2	13,4
Южный	20,3	12,8
Северо-Кавказский	28,7	15,1
Крымский	4,9	10,9
Приволжский	23,0	13,1
Уральский	22,9	12,0
Сибирский	24,3	12,2
Дальневосточный	26,8	13,2

В 2004–2014 гг. показатели запущенности по ЗНО кожи в РФ значительно снизились (–29,8 %), однако по меланоме кожи они по-прежнему остаются на высоком уровне (22,1 %) – табл. 1.3.5.

Таблица 1.3.5
Динамика удельного веса больных с запущенными стадиями опухолевого процесса от числа больных с впервые установленным диагнозом ЗНО кожи в РФ в 2004–2014 гг.

Локализация, нозологическая форма	Выявлено в запущенных стадиях (III–IV), %		Изменение показателя, %
	2004	2014	
Меланома кожи	31,5	22,1	–29,8
Рак кожи	0,7	0,5	–28,6

По Уральскому федеральному округу показатель запущенности по меланоме составляет 22,9 %, что статистически не отличается от среднего показателя по РФ (22,1 %). Вариабельность показателя по 6 субъектам Уральского ФО от 21,3 % (в Свердловской области) до 27,8–26,2 % (в Ямало-Ненецком АО и Курганской области) – табл. 1.3.6.

Таблица 1.3.6

Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных в запущенных стадиях (III–IV) и показатели первогодичной летальности в Уральском федеральном округе в 2014 г.

Субъекты Федерации	Выявлено в запущенных (III–IV) стадиях, %	Удельный вес умерших в течение года, %
Свердловская область	21,2	9,6
Челябинская область	21,9	11,8
Курганская область	26,2	22,9
Тюменская область (без АО)	25,5	19,6
Ханты-Мансийский АО	22,8	6,6
Ямало-Ненецкий АО	27,8	10,5
Уральский ФО	22,9	12,0
Российская Федерация	22,1	11,9

Несмотря на то, что в РФ показатель первогодичной летальности больных меланомой, во многом обусловленный стадийной структурой выявленных больных, снижается, в 2014 г. он составил 11,9 %, т. е. каждый 8–9-й пациент умер в течение первого года с момента установления диагноза меланомы кожи. Вариабельность этого показателя по 9 федеральным округам РФ – от 9,7 (в Центральном) до 15,1 % в Северо-Кавказском – табл. 1.3.4.

В Уральском ФО этот показатель в 2014 г. составил 12,0 %, что достоверно не отличается от среднего по РФ (11,9 %). Среди субъектов Федерации в Уральском ФО первогодичная летальность больных меланомой была минимальной в Ханты-Мансийском АО (6,6 %) и Свердловской области (9,6 %). Максимально высокий удельный вес больных, умерших от меланомы в течение первого года с момента установления диагноза, зарегистрирован в Курганской области – 22,9 %, что в 1,9 раза выше, чем по Уральскому ФО и в РФ (см. табл. 1.3.6).

Показатель первогодичной летальности больных раком кожи (С44, С46.0) значительно ниже, чем больных меланомой. В 2014 г. в РФ он составил 0,8 % и в различных федеральных округах варьировал от 0,5 в Уральском ФО до 1,5 % – в Дальневосточном. Вариабельность показателя первогодичной летальности больных с раком кожи по всем субъектам Федерации России – от 0,0 до 5,0 %. В Уральском ФО максимальный показатель летальности на первом году с момента установления диагноза рака кожи (С44, С46.0) в 2014 г. зарегистрирован в Ямало-Ненецком АО – 2,1 % [3].

Показатели первогодичной летальности от ЗНО кожи в России за 2004–2014 гг. снизились по меланоме кожи на 16,2 %, раку кожи – на 27,3 % (табл. 1.3.7).

Таблица 1.3.7

Динамика летальности больных ЗНО кожи (С43, С44, С46.0) в течение года с момента установления диагноза в РФ за 2004–2014 гг.

Локализация, нозологическая форма	Первогодичная летальность, %		Изменение показателя, %
	2004	2014	
Меланома кожи (С43)	14,2	11,9	-16,2
Рак кожи (С44, С46.0)	1,1	0,8	-27,3

Всего в Российской Федерации в 2014 г. умерло 5064 больных от ЗНО кожи, из них 3558 (70,3 %) были больны меланомой, 1506 (29,7 %) – раком кожи.

Летальность больных с другими новообразованиями кожи (С44, С46.0) в 2014 г. составила 0,4 % (самый низкий показатель среди всех локализаций и нозологических форм опухолей).

Удельный вес активно выявленных больных раком кожи (С44, С46) в РФ выше, чем больных меланомой, в 2014 г. он составил 30,8 %, но в различных федеральных округах этот показатель значительно варьирует: от 59,1 % в Крымском ФО до 13,9 % – в Северо-Кавказском ФО.

Самые низкие показатели активного выявления больных раком кожи в 2014 г. зарегистрированы в республиках Калмыкия (0,0 %), Чечня (0,0), Адыгея (0,3 %), Ингушетия (3,1 %), Ярославской (4,1 %) и Мурманской (4,6 %) областях.

Базальноклеточный рак (БКР) кожи составляет основную часть (65–85 %) от всех злокачественных эпителиальных опухолей кожи. Высокие показатели заболеваемости БКР кожи регистрируются во всем мире [8–14].

Базальноклеточный рак кожи – опухоль, исходящая из эпидермиса, характеризуется медленным местно-деструктивным ростом, крайне редким метастазированием, наблюдающимся в 0,0028–0,55 % случаев. Чаще встречается солитарный очаг. В ряде случаев при длительном течении и отсутствии лечения возможна значительная локальная деструкция и деформация подлежащих тканей [8; 9; 10].

При первично-множественном БКР кожи количество опухолевых очагов может достигать нескольких десятков и более. Множественный БКР кожи встречается в 10,7–12 % случаев [10; 15; 16].

Базальноклеточный рак кожи чаще всего выявляется в возрасте 50 лет и старше; однако имеют место отдельные случаи заболеваемости данной формой рака в когорте молодых лиц и даже детей. Редкие случаи заболевания в юношеском и детском возрасте характерны для лиц, страдающих генетическими синдромами: пигментной ксеродермой, синдромом Горлина – Гольтца и др. [17]

Клиническая характеристика и течение

Типичной локализацией для БКР кожи являются открытые участки кожного покрова, преимущественно кожи головы (70–90 %). Значительно реже поражается кожа туловища, конечностей, гениталий и перианальной области в отличие от плоскоклеточного рака [9; 10; 11; 12; 13; 17; 18].

В области головы наиболее часто БКР кожи локализуется на коже носа (до 30 % от всех случаев), щек, лобно-височной и периорбитальной области, носогубного треугольника, реже – на коже ушных раковин, иногда на волосистой части головы.

Наиболее часто (в 90–97 % случаев) БКР кожи диагностируется в I и II стадиях и достаточно редко – в III и IV стадиях [10].

В 80–85 % базальноклеточный рак кожи представляет собой солитарный опухолевый очаг, а в 10–20 % – множественные опухоли. При множественной форме БКР кожи количество опухолевых очагов может достигать нескольких десятков и более [9; 10]. Множественные опухолевые очаги возникают одновременно (синхронно), последовательно (метахронно) и синхронно-метахронно [15; 16].

Самостоятельной нозологической единицей является синдром Горлина – Гольтца. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и встречается у членов одной семьи. В той или иной форме заболевание проявляется у 95 % носителей генов, в равной степени у мужчин и женщин [8; 9; 13]. При синдроме Горлина – Гольтца поражается кожа (множественные базалиомы), кости (множественные кисты нижней челюсти, происходит развоение ребер, аномалии позвоночника, турецкого седла), центральная нервная система (внутричерепные эктопические кальцификаты головного мозга и твердой мозговой оболочки, медуллобластома, умственная отсталость), эндокринная система (псевдогипопаратиреозидизм, патология половых желез), глаза и периорбитальная область (гипертелоризм, косоглазие, патология сетчатки, врожденная катаракта). Сочетание множественной базалиомы с врожденной фолликулярной атрофией, гипертрихозом и гидрогидрозом характерно для синдрома Базе – Дюпре – Кристола.

Базальноклеточный рак кожи возникает из различных морфологических структур (эпидермиса или волосяных фолликулов). Это формирует разные клинические формы опухоли [8; 9; 13].

БКР кожи растет медленно, субъективно не беспокоит (болезненность, зуд, парестезии в области очага отсутствуют).

Основными клиническими формами БКР кожи являются узелковая (узловая, солидная), язвенная, поверхностная, склеродермоподобная. Кроме того, выделяют пигментную разновидность, которая может быть при поверхностной или нодулярной форме.

При узелковой форме БКР кожи первичным морфологическим элементом является узелок 2–5 мм в диаметре, полушаровидной формы телесного, розового или восковидного цвета с гладкой «перламутровой» поверхностью, плотной консистенции. Узелок медленно увеличивается в размерах, может приобретать неправильные очертания. Наиболее частая локализация – лицо (рис. 1.4.1; 1.4.2).

При росте в течение нескольких лет опухолевый очаг может увеличиться до узлов крупных размеров (рис 1.4.3; 1.7.5). Кожный рисунок в пределах очага сглажен или полностью отсутствует, на поверхности опухоли имеются множественные телеангиэктазии. При нодулярной форме опухолевый инфильтрат распространяется вглубь эпидермиса, в запущенных случаях инфильтрирует подкожную клетчатку, мышцы, при этом изъязвление кожи может быть минимальным.

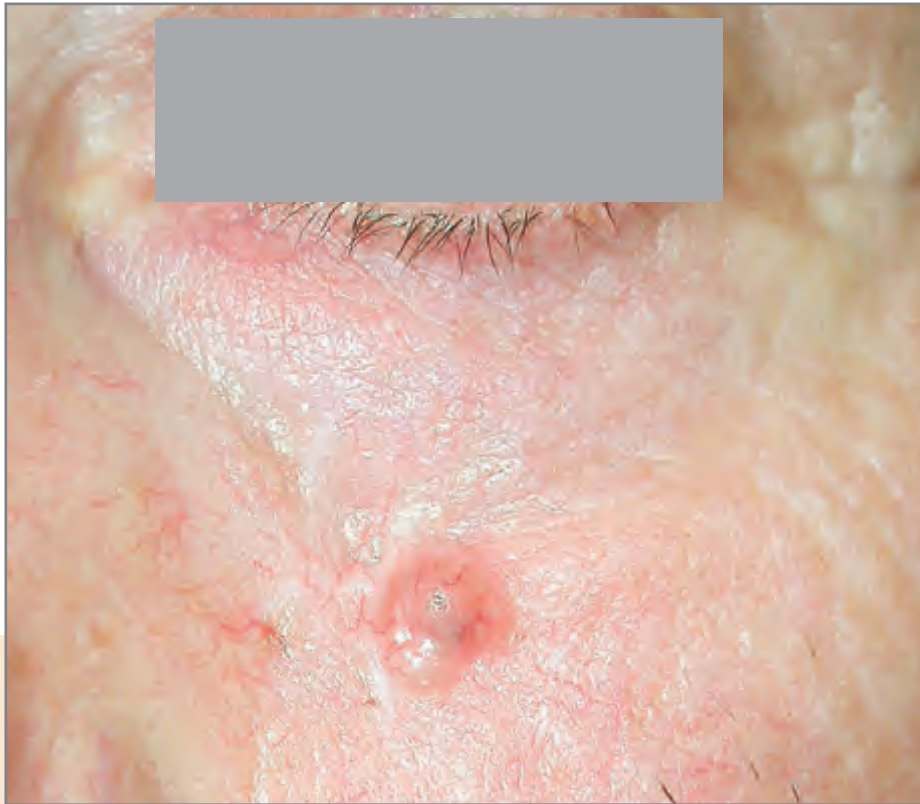


Рис. 1.4.1. Базальноклеточная карцинома кожи лица, узелковая форма
(наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова, канд. мед. наук В. Д. Гетьмана)



Рис. 1.4.2. Базальноклеточная карцинома кожи правой щеки, узелково-язвенная форма
(наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова, канд. мед. наук В. Д. Гетьмана)



Рис. 1.4.3. Базальноклеточная карцинома, узелково-язвенная форма (наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова, канд. мед. наук В. Д. Гетьмана)

Дальнейшая эволюция узелка (узла) сопровождается появлением центрального западения, изъязвления, кровоточивости с образованием язвенной корочки. При прогрессировании процесса края язвы приобретают хрящевую

плотность, появляется перифокальное уплотнение (рис 1.4.4). При дальнейшем распространении опухоль может разрушать окружающие ткани (прободающий базальноклеточный рак – *ulcus terebrans*) [13; 20; 21; 22].



Рис. 1.4.4. Базальноклеточная карцинома, узелково-язвенная форма, (наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова, канд. мед. наук В. Д. Гетьмана)

Язвенная форма БКР может быть первичной клинической формой опухоли (рис. 1.4.5) или следствием изъязвления других первичных форм (нодулярной, поверхностной). При первичной язвенной клинической форме появляется воронкообразное изъязвление (*ulcus rodens*) и массивный, спаянный с подлежащими тка-

нями перифокальный инфильтрат с нечеткими границами, который по размерам больше самой язвы. Преимущественная локализация – кожа лица, область подбородка, основания носа и углов глаз.

Интенсивное изъязвление может значительно разрушать подлежащие ткани (рис 1.4.6).



Рис. 1.4.5. Базальноклеточная карцинома кожи лица, язвенная форма на фоне множественной трихоэпителиомы



Рис. 1.4.6. Базальноклеточная карцинома кожи лица, язвенная форма

При рецидивирующем БКР кожи частота изъязвления при всех клинических формах значительно возрастает. В этих случаях характерна высокая устойчивость по отношению к химио- и лучевой терапии. Эта форма имеет статус отдельной клинико-морфологической формы – **метатипической** (базосквамозной), состоящей не только из базалоидного, но и сквамозно-плоскоклеточного пула клеток. Метатипический рак за счет плоскоклеточных структур отличается более быстрым ростом, высокой степенью инвазии и агрессивности опухолевого процесса, более выраженным деструктивным характером и вероятностью метастазирования [9; 22]. Встречается менее чем в 10 % случаев.

Поверхностная (экземоподобная) форма базальноклеточной карциномы характеризуется чаще одиночным очагом в виде

эритематозно-сквамозной бляшки округлой или неправильной формы, розового или красновато-бурого цвета с характерным нитевидным, слегка выступающим краем, состоящим из мелких прозрачных узелков, блестящих при боковом освещении и ощущаемых при пальпации, которые сливаются между собой. В центре очага могут быть явления атрофии, гипопигментации, чешуйки, корочки (рис. 1.4.7; 1.4.8). Размеры очага чаще варьируют от 1 до 6–7 см, но иногда встречаются гигантские базалиомы (рис. 1.7.1). Поверхностный БКР кожи является наименее агрессивной формой, характеризуется крайне медленным многолетним ростом. Типичная локализация – туловище и конечности, редко на лице [8; 9; 10; 24; 25].

Могут быть множественные очаги поверхностного БКР кожи (рис. 1.4.9; 1.7.3).



Рис. 1.4.7. Базальноклеточная карцинома кожи живота, поверхностная форма



Рис. 1.4.8. Базальноклеточная карцинома кожи живота, поверхностная форма

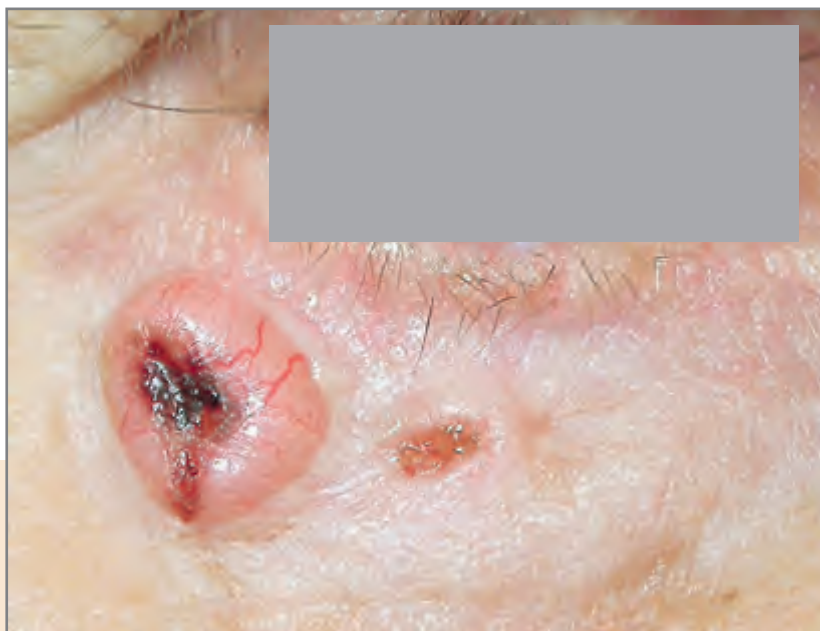


Рис. 1.4.9. Первичномножественный, синхронный БКР кожи (2 очага – узелково-язвенный и первично язвенный).
Наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова, канд. мед. наук В. Д. Гетьмана

Склеродермоподобная базальноклеточная карцинома (синонимы: морфеаподобная, десмопластическая базалиома) имеет вид плотной, белесоватой плоской бляшки с несколько приподнятыми нечеткими краями и участками рубцевания. На поверхности очага могут быть телеангиэктазии. Является более редкой формой БКР кожи, но отличается более агрессивным те-

чением. Развивается очень медленно за счет периферического роста центральной части очага. При прогрессировании злокачественного процесса в центральной части очага формируется зона рубцовоподобной атрофии, по периферии четко виден валик, состоящий из отдельных узелков (рис. 1.4.10; 1.7.4). На поздних стадиях возможно изъязвление [13].



Рис. 1.4.10. Базальноклеточная карцинома, склеродермоподобная (саморубцующаяся) форма (наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова, канд. мед. наук В. Д. Гетьмана)

Пигментная разновидность БКР чаще встречается у лиц с III–IV фототипом кожи. За счет диффузного скопления меланоцитов и меланофагов в строме и опухолевых гнездах очаг имеет коричневый или темно-коричневый цвет и визуально может имитировать меланому (рис. 1.4.11; 1.6.18; 1.6.35).



Рис. 1.4.11. Первичномножественный, синхронный БКР кожи, пигментная форма (наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова, канд. мед. наук В. Д. Гетьмана)

Частота встречаемости различных клинических форм: нодулярная базалиома составляет 60–75 %, язвенная – 23–30 %, поверхностная – 7,3–10,0 %, склеродермоподобная – 0,3–2 % [8; 9; 10].

Дифференциальный диагноз

Поверхностную форму БКР кожи по клиническим признакам следует дифференцировать с болезнью Боуэна, актиническим кератозом, дискоидной красной волчанкой, гипопигментированным себорейным кератозом; экстрамаммарным раком Педжета; узелковую (нодулярную) – с опухолями придатков кожи (трихозпителиомой, эккринной спираденомой, беспигментной меланомой, доброкачественной лимфоплазией кожи); язвенную форму – с ПКР кожи; склеродермоподобную форму – с ограниченной склеродермией; пигментную разновидность – с меланомой кожи,

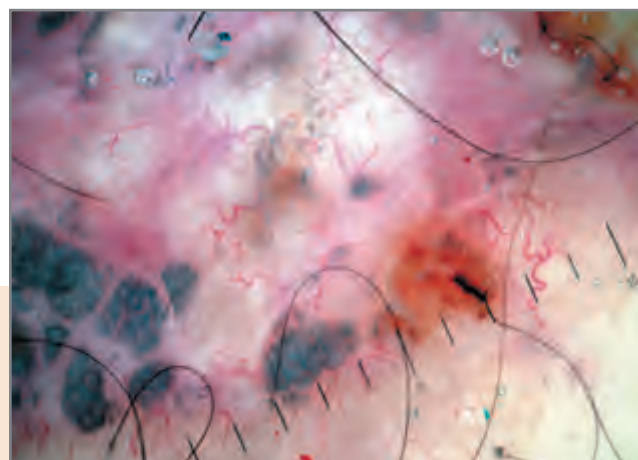
себорейным кератозом, пигментной разновидностью болезни Боуэна.

Диагностика БКР кожи базируется на данных анамнеза, клинической картины, дерматоскопии, цитологического и патоморфологического исследования.

Основными дерматоскопическими признаками БКР кожи являются пигментные структуры в виде кленового листа, по типу колеса со спицами, обусловленные включением меланина, а также сосудистые феномены: ветвящиеся древовидные сосуды, эритема, скопление серо-голубых овоидных структур, фокусы эрозий и изъязвлений (рис.1.4.12; 1.4.13) [26].



а



б

Рис. 1.4.12. Клинический имидж (а) и дерматоскопическая картина (б) БКР кожи туловища



а



б

Рис. 1.4.13. Клинический имидж (а) и дерматоскопическая картина (б) БКР кожи туловища

Гистопатология

Характерной гистологической структурой базальноклеточной карциномы является клеточный комплекс, состоящий из базалоидных, интенсивно окрашенных клеток, в которых нередко встречаются митозы и отсутствуют оргanelлы, характерные для зрелых кератиноцитов. По периферии клеточных комплексов выражена зона радиально расположенных крупных клеток, образующих так называемый часток, наличие которого является одним из главных гистологических признаков базалиомы. Строму опухоли составляет клеточно-волоконистый соединительно-тканый матрикс, основой которого является мукоидная субстанция с лимфо-плазмацитарной инфильтрацией [8; 13; 23; 27].

Согласно Международной гистологической классификации опухолей кожи (ВОЗ, 2006) выделены следующие типы базальноклеточной карциномы:

- поверхностная (8091/3);
- узловатая (солидная) (8091/3);
- микроузловатая (8090/3);
- инфильтративная (8092/3);
- фиброэпителиальная (8093/3);
- с придатковой дифференцировкой (8098/3);
- базальноплоскоклеточная карцинома с ороговением (8090/3).

Наиболее часто диагностируется солидный тип (в 46–54 % случаев).

Течение БКР кожи медленное, длительное, возможно развитие рецидивов при низкодифференцированных инвазивных базалиомах, а также вследствие неадекватного лечения.

Лечение БКР кожи состоит в полной деструкции и удалении карциномы [8; 9; 10; 12; 13; 28; 29; 30; 31]. Методы лечения: простая хирургическая эксцизия, хирургия по Мохсу, лучевая терапия, криодеструкция, лазеродеструкция, электрохирургия, фотодинамическая терапия, химиотерапия (преимущественно наружные цитостатические препараты: 30–50 % проспидиновая мазь, 5 % фторурациловая, применение рекомбинантных интерферонов, 5 % крема имихимода (цитокин и стимулятор интерферона).

Выбор метода лечения зависит от анатомической локализации, размера и глубины инвазии опухоли, ее клинической формы, гистологической структуры, стадии опухоли, числа очагов, возраста пациента и его общего состояния здоровья. Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Лечение проводит онколог*.

*В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “онкология”» [89].

1.5. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

Плоскоклеточный рак *in situ*

Болезнь Боуэна (morbus Bowen) – внутри-эпидермальный рак кожи, развивается в возрасте старше 60 лет, чаще у женщин. Преимущественная локализация – кожа туловища и верхних конечностей, возможно, в области промежности [8; 13; 32; 33; 34; 35].

Клиническая характеристика и течение

Одиночная плоская бляшка, медленно увеличивающаяся за счет периферического роста, красно-розового цвета, неправильной формы, с четкими границами, незначительным возвышением краевой зоны,

которая более интенсивно окрашена, слегка инфильтрирована, на поверхности легко удаляемые беловато-желтоватые чешуйки, могут быть серозно-геморрагические корочки (рис. 1.5.1). Размер бляшек может дости-

гать 6–9 см. Очаг может быть пигментирован (пигментная форма). При пальпации поверхность очага шероховатая. Субъективных ощущений нет или они минимальны (легкий зуд, жжение).



Рис. 1.5.1. Болезнь Боуэна

Течение медленное, неуклонно прогрессирующее, с последующей трансформацией в истинный инвазивный плоскоклеточный рак кожи. При злокачественной трансформации на поверхности бляшки появляются очаговые изъязвления.

Дифференциальный диагноз проводится с псориазом, микробной экземой, простым пиитриазом, туберкулезом кожи, солнечным кератозом, поверхностной формой базалиомы, инвазивным плоскоклеточным раком кожи [8; 9; 13; 32–35].

Дерматоскопические признаки: типичным признаком болезни Боуэна являются гломерулярные структуры, представленные фокусами извитых сосудов, напоминающих почечные клубочки; шелушение и кератоз [26].

Для уточнения диагноза проводится биопсия с последующим гистологическим исследованием.

Гистопатология: акантоз с удлинением и утолщением эпидермальных выростов, гиперкератоз, очаговый паракератоз, беспорядочное расположение шиповатых клеток, многие из которых атипичны с большим гиперхромным ядром. Ча-

сто встречаются крупные многоядерные клетки с интенсивно окрашенными ядрами, а также фигуры митозов. Отмечается дискератоз, крупные округлые клетки с гомогенной эозинофильной цитоплазмой и пикнотическим ядром, очаги неполного ороговения, напоминающие «роговые жемчужины». Некоторые клетки сильно вакуолизованы. В дерме – густой инфильтрат из лимфоидно-гистиоцитарных и плазматических клеток. При трансформации в плоскоклеточный рак происходит глубокое погружение акантолитических тяжей в дерму, нарушение базальной мембраны, резко выраженный полиморфизм клеток в составе тяжей [36].

Лечение: аппликации наружных цитостатических средств (30–50 % проспидиновая мазь, 5 % фторурациловая), криодеструкция, лазеродеструкция (CO₂ аргонный лазер), близкофокусная рентгенотерапия, хирургическое иссечение, фотодинамическая терапия, 5 % крем имихимода [32–35; 37; 38].

Эритроплазия Кейра

Эритроплазия Кейра (синоним: папиллярная эпителиома Дарье) – внутриэпидер-

мальный плоскоклеточный рак кожи головки полового члена. Тенденция к переходу в инвазивный ПКР кожи выше, чем при болезни Боуэна. Риск злокачественной трансформации оценивается в 30 %, который метастазирует в 20 % случаев. Чаще развивается у мужчин старше 50 лет.

Этиология и патогенез изучены недостаточно. Среди провоцирующих факторов рассматривается значение хронического раздражения смегмой, не исключается роль папилломавирусной инфекции [8; 32–35].

Клиническая характеристика и течение

Очаг поражения в виде слегка элевирующей бляшки округлой, овальной или неправильной формы, локализуется на головке полового члена, может располагаться вокруг наружного отверстия уретры, на внутренней поверхности крайней плоти. Может возникать в анальной области.

Очаг имеет ярко-красную бархатистую поверхность, четкие границы (рис. 1.5.2). При вторичном инфицировании может появиться белесоватый налет и корки. Течение длительное, иногда десятилетиями.



Рис. 1.5.2. Эритроплазия Кейра
(наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова)

При трансформации в инвазивный ПКР кожи в очаге усиливается инфильтрация, появляются фокусы изъязвления, покрытые кровянистой корочкой или белесовато-серым налетом.

Дифференциальный диагноз следует проводить с твердым шанкром, бовеноидным папулезом, лейкоплакией, дрожжевым баланопоститом, красным плоским лишаем, псориазом, ПКР кожи, фиксированной лекарственной эритемой, цирциарным баланитом при синдроме Рейтера, доброкачественным плазмоцитарным баланопоститом.

Диагноз: при клинически обоснованном подозрении обязательна биопсия с последующим гистологическим подтверждением.

Гистопатология: в эпидермисе – неравномерный акантоз, очаговый гипер- и паракератоз, мелкие, неправильно расположенные, соединенные друг с другом тяжи из атипичных клеток со светлой вакуолизированной цито-

плазмой и гиперхромными ядрами, многочисленные митозы. В дерме – расширение сосудов, лимфоцитарные инфильтраты с примесью плазматических клеток [36].

Лечение следует начинать немедленно. При поражении крайней плоти – ее хирургическое иссечение. При неинвазивной форме – криодеструкция контактным или аэрозольным методом, лазерная деструкция (СО₂-лазер), цитостатические наружные средства (проспидин, 5-фторурацил). При инвазивной форме – рентгенотерапия, химиотерапия (чаще блеомицином), хирургическое иссечение очагов и лимфаденэктомия «сторожевых» лимфатических узлов [32; 34; 35; 39].

Плоскоклеточная карцинома (синоним: плоскоклеточный рак кожи)

ПКР кожи является истинной инвазивной злокачественной эпителиальной опухолью кожи,

развивающейся из эпидермальных кератиноцитов, склонной к метастазированию, главным образом, через лимфатическую систему.

В общей структуре эпителиальных ЗНО кожи ПКР встречается значительно реже, чем БКР, их соотношение примерно составляет 1 : 5. Чаще встречается у мужчин и в возрастной группе старше 60 лет [8; 13; 35].

Факторы риска развития ПКР кожи:

- длительное неконтролируемое воздействие прямых УФ-лучей на кожу;
- постоянная работа на открытом воздухе (асфальтировщики, строители, сельскохозяйственные рабочие, моряки и др.);
- воздействие ионизирующей радиации;
- контакт с химическими канцерогенами (неорганическими соединениями мышьяка, полициклическими ароматическими углеводородами, производными нитрозомочевины и др.);
- генетическая предрасположенность: II фототип кожи, отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям; генетически детерминированная повышенная чувствительность к УФ-лучам (при пигментной ксеродерме, альбинизме);
- пожилой возраст;
- длительная фотохимиотерапия;
- иммунные девиации (иммуносупрессивное состояние различного генеза, в том числе обусловленное иммуносупрессивной терапией);
- не исключается роль некоторых типов вируса папилломы человека при аногенитальной локализации ПКР [40].

Клиническая характеристика и течение

ПКР кожи может развиваться на любом участке кожного покрова, но чаще на открытых (лице, тыльной поверхности кистей и предплечий, ушных раковинах, волосистой части головы), а также в местах перехода кожи в слизистую.

В большинстве случаев ПКР возникает на фоне предшествующей патологии кожи: предраковых кератозов различной этиологии, патологических рубцов (в том числе в очагах рубцовой атрофии), длительно существующих трофических язв, в очагах с псевдокарциноматозной гиперплазией [8; 11; 13; 35]. В ряде случаев развивается на фоне клинически неизменной кожи (*de novo*).

Выделяют 2 клинических типа ПКР: экзофитный (опухольный, папиллярный) и эндофитный (язвенный, инфильтративно-язвенный) [8; 11; 13; 35].

Опухольный (экзофитный) тип характеризуется появлением небольшой, чаще солитарной бляшки или плотного узла телесного, розового или красно-розового цвета, на поверхности которого по мере прогрессирования опухоли исчезает кожный рисунок, появляются плотно сидящие, с трудом отделяющиеся чешуйки, роговые наслоения

(**гиперкератотическая разновидность**) или бородавчатые разрастания (**бородавчатая разновидность**). При прорастании опухоли во все слои дермы и подкожную жировую клетчатку образуется куполообразный узел диаметром от 2–3 см и более, кровоточащий даже при легкой травматизации. При пальпации определяются плотная (хрящевая) консистенция. Узел малоподвижный относительно окружающих тканей, постепенно изъязвляющийся и некротизирующийся (рис. 1.5.3). При **папилломатозной разновидности** ПКР кожи, которая чаще возникает на закрытых участках туловища и отличается более быстрым ростом, на поверхности опухолевого очага формируются папилломатозные разрастания по типу цветной капусты чаще цвета нормальной кожи или с коричневато-красным оттенком. При дальнейшем прогрессировании на поверхности очага появляются участки изъязвления и некроза, покрытые корками. При этой форме ПКР опухоль более дифференцирована и ее метастатический потенциал ниже.

Язвенный тип характеризуется изначальным появлением язвы (рис. 1.5.4). При **поверхностной разновидности** – язва неправильной многоугольной формы с четкими краями, покрыта плотной коричневатой коркой. При прогрессировании очаг увеличивается за счет периферического роста. При **глубокой разновидности** – язва с крутыми «развороченными» краями. Дно язвы неровное, бугристое, желтовато-красного цвета с желтовато-белым налетом. При прогрессировании опухолевого процесса отмечается рост очага и по периферии, и в подлежащие ткани.

При язвенном типе ПКР кожи опухоль менее дифференцирована и имеет высокую тенденцию к метастазированию в регионарные лимфатические узлы. Метастазирование раннее и может наблюдаться уже на 3–4-м месяце развития опухоли. Лимфатические узлы увеличиваются в размерах, становятся плотными, малоподвижными или полностью фиксированными.

Частота метастазирования при ПКР значительно варьирует и составляет от 5 до 40 % в зависимости от клинического типа опухоли, ее размера, гистологических особенностей (степени дифференцированности и глубины инвазии) и ассоциированности с иммуносупрессией.

Течение ПКР кожи в определенной степени зависит и от предопухольного фона. ПКР, развивающийся на фоне рубцов, хронического лучевого дерматита, свищей при хроническом остеомиелите, метастазирует значительно чаще (в 11–31 % случаев), чем в случаях его возникновения из очагов актинического кератоза (в 5–10 %).



Рис. 1.5.3. Плоскоклеточный рак кожи, опухолевый (экзофитный) тип (наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова)



Рис. 1.5.4. Плоскоклеточный рак кожи, язвенный тип (наблюдение канд. мед. наук С. В. Гольцова)

Дифференциальный диагноз. ПКР кожи необходимо дифференцировать с базальноклеточной карциномой, кератоакантомой, актиническим кератозом, беспигментной меланомой, псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса [8; 11; 13; 33; 35; 40].

Дерматоскопические признаки при ПКР кожи схожи с признаками при кератоакантоме. Высокодифференцированный ПКР отличается большим количеством кератинизированных структур (кератиновые пробки), чем менее дифференцированный, при котором

ярче выражен сосудистый компонент (сосуды по типу шпилек для волос по периферии очага, крупные ветвящиеся сосуды в центре) [26].

Для подтверждения клинического диагноза ПКР обязательны биопсия и гистологическое исследование.

Гистопатология. Опухоль развивается из мальпигиевого слоя эпидермиса, состоит из гнезд сквамозно-эпителиальных клеток, возникающих в эпидермисе и прорастающих в дерму на различную глубину. Клетки имеют крупную гиперхромные «пузырчатые» ядра, богаты

эозинофильной цитоплазмой. Наблюдаются фокусы кератинизации, иногда с образованием «роговых жемчужин», индивидуальная кератинизация клеток. Выраженность этих признаков зависит от степени дифференцировки клеточного пула опухоли. Различают высокодифференцированный и малодифференцированный ороговевающий ПКР, а также низкодифференцированный неороговевающий, развивающийся при малигнизации предраковых заболеваний различного генеза, чаще эритроплазии Кейра и болезни Боуэна [8; 27; 36].

Лечение. Предпочтительным методом является хирургический (удаление опухоли в пределах здоровых тканей). Хирургическая эксцизия применяется как при первичных, так и при рецидивирующих очагах. Микрографическая хирургия по Мохсу признана оптимальной методикой, обеспечивающей высокую степень излечения при ПКР лица.

Лучевая терапия (рентгенотерапия) предпочтительна, когда другие методики применить нельзя, а также для паллиативного лечения неоперабельных опухолей.

Криохирургия, электрохирургия могут применяться при малых размерах ПКР кожи или в случаях отказа пациента от хирургического иссечения или лучевой терапии, а также в случаях

наличия противопоказаний. Возможна комбинация фотодинамической терапии с хирургическими методами, что повышает степень излечения и улучшает косметические результаты. Системная химиотерапия может применяться при невозможности радикальной эксцизии, в качестве предоперационной подготовки, при метастазирующих опухолях [35; 40].

Выбор метода зависит от локализации, формы, распространенности, стадии опухолевого процесса, степени дифференцировки опухоли, возраста и общего состояния пациента.

Успех лечения зависит от ранней диагностики ПКР кожи.

Профилактика заключается в раннем выявлении предшествующих предраковых дерматозов, их санации, диспансерном наблюдении пациентов, формировании онкологической настороженности у населения и мотивации к своевременному обращению за медицинской помощью при первых признаках заболевания, в снижении уровня техногенной нагрузки канцерогенных и коканцерогенных факторов за счет использования защитных средств для кожи, проведения регулярных профилактических осмотров профессиональных групп риска, ограничения воздействия на кожу прямых УФ-лучей, применения фотозащитных средств.

1.6. МЕЛАНОМА КОЖИ: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ

Меланوما кожи – ЗНО нейроэктодермального происхождения с высоким метастатическим риском, заболеваемость которой неуклонно растет [46; 47]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, опубликованному в 2011 г., заболеваемость меланомой кожи в ближайшие 10 лет в мире увеличится на 25 % [48]. Несмотря на то, что удельный вес меланомы в РФ среди всех ЗНО кожи составляет лишь 12 %, однако именно эта опухоль обуславливает до 75–80 % случаев смертности от всех ЗНО кожи. Особую социальную значимость заболеваемости меланомой кожи придает возрастная структура больных, среди которых 50–60 % составляют пациенты трудоспособного возраста, и значительна доля (18–35 %) больных молодого (18–44 года) возраста. В странах с высокой заболеваемостью МК – это одна из самых частых злокачественных опухолей у молодых пациентов (20–30 лет).

Высокий уровень смертности от МК обусловлен высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной

терапии неоперабельных форм заболевания. Риск метастазирования МК определяется глубиной прорастания первичной опухоли в кожу, а также наличием или отсутствием изъязвления.

В Евросоюзе, США, Австралии при более высоком, чем в РФ, уровне заболеваемости меланомой преобладают пациенты, выявляемые на I–II стадиях, а доля пациентов с метастатическими стадиями (III–IV) не превышает 13 % [46].

Факторы риска развития меланомы [46; 47; 49; 50]

Эндогенные факторы риска:

- **генетические:** светлый I–II фототип кожи (блондины, рыжие, никогда не загорающие или склонные к солнечным ожогам); отягощенная наследственность по меланоме (8–12 % меланом – семейные, остальные – спорадические), раку кожи и онкологии в целом; онкогенетические синдромы (пигментная ксеродерма и др.);
- **отягощенный личный анамнез по онкопатологии,** особенно по меланоме (около 4,5 %

всех пациентов с МК имеют повторный случай возникновения первичной МК);

– **гормонально-метаболические изменения**, особенно гиперэстрогения (в том числе период беременности), ожирение, сахарный диабет;

– **иммунодепрессия** генетически детерминированная или приобретенная различной этиологии;

– **выраженный эпизодический стресс** или длительная психотравмирующая ситуация.

Экзогенные факторы риска:

– **экологические** – длительное проживание в регионах с высоким уровнем естественной ультрафиолетовой радиации, радиоактивного загрязнения. При проживании в условиях солнечного климата увеличивается вероятность возникновения меланомы в 2,7 раза, при намеренных эпизодах загораения – в 4,7. Детский возраст является критическим периодом, в течение которого имеет место повышенная чувствительность к солнечной радиации и большой риск для последующего развития меланомы;

– **профессиональные** – воздействие искусственных УФ-лучей от производственных источников света с УФ-компонентом: химических веществ с фотосенсибилизирующим и канцерогенным эффектом; электромагнитных полей сверхнизкого спектра; не исключена роль воздействия ионизирующего и инфракрасного излучения;

– **поведенческие** – злоупотребление естественным и искусственным УФ-облучением (солярии): особенно острые актинические травмы (солнечные ожоги) в детском возрасте;

использование фотосенсибилизирующих кремов для загара;

– **ятрогенные** – прием фармакологических препаратов, обладающих фотосенсибилизирующим действием; длительный прием эстрогенов, препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, антимагнетиков, алкилирующих цитостатиков, алкалоидов, глюкокортикоидов, антибиотиков, производных фенотиазина и др.; длительная PUVA-терапия; лучевая и рентгенотерапия в анамнезе;

Вопрос о приоритетности и этиопатогенетическом соотношении перечисленных экзогенных и эндогенных факторов в развитии меланомы по-прежнему дискутируется.

Степень риска в каждом конкретном случае оценивается индивидуально, в зависимости от числа и различных вариантов сочетания указанных потенциальных факторов риска у пациента.

Основные клинические формы меланомы кожи [8; 49–54]:

– поверхностно распространяющаяся (рис. 1.6.1–1.6.7);

– узловая (нодулярная) (рис. 1.6.8);

– лентиго-меланома (рис. 1.6.9);

– акральная лентигинозная меланома (рис. 1.6.10; 1.6.11).

Сравнительная характеристика основных клинических форм меланомы представлена в табл. 1.6.1.

Наиболее часто встречаются поверхностно распространяющаяся (70 %) и нодулярная (20–25 %) меланома кожи.



Рис. 1.6.1. Больная Б., 34 года. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи голени

Основные клинические формы меланомы кожи (сравнительная характеристика)

Сравнительные критерии	Поверхностно распространяющаяся меланома	Узловая (нодулярная) меланома	Лентиго-меланома	Акральная лентигозная меланома
Частота (уд. вес среди всех меланом), %	60–70	16–30	4–10	2–7
Возраст на момент установления диагноза	Средний, 30–50 лет. Половина больных старше 37 лет	Пожилой. Старше 50 лет более 50 % больных	Больше 65 лет	50 % больных старше 65 лет
Пол	Чаще болеют женщины	Мужчины и женщины болеют одинаково часто		Мужчины болеют в 3 раза чаще
Предопухольный фон	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденный и приобретенный меланоцитарный невус; • Диспластический невус; • <i>De novo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Чаще <i>de novo</i>; • Может появиться на фоне невуса 	Злокачественное лентиго	<ul style="list-style-type: none"> • Меланоцитарные невусы; • <i>De novo</i>
Преимущественная локализация	Кожа, периодически подвергающаяся интенсивному солнечному облучению; <ul style="list-style-type: none"> • Мужчины: спина, передняя поверхность груди, бедер; • Женщины: голени, кожа туловища 		Кожа, подвергающаяся хроническому солнечному облучению (чаще лицо, может быть на шее, предплечьях, тыле кистей)	Кожа, лишенная волосных фолликулов: ладони, подошвы, ногтевое ложе пальцев рук и ног, аногенитальная область (зона перехода кожи в слизистую)
Морфологический элемент	В фазе радиального роста: пятно, уплощенная папула; В фазе вертикального роста: плоская бляшка, узел; эрозия → язва	<ul style="list-style-type: none"> • Сразу фаза вертикального роста толстая бляшка ↓ • Круглый узел (ягода черники), полип (шапка гриба) ↓ • Изъязвленная бляшка или узел 	В фазе радиального роста – пятно; в фазе вертикального роста – папулы или узлы на фоне плоского пятна	При ладонно-подошвенной форме – пятно (в фазе радиального роста); – папулы, узлы (в фазе вертикального роста). При подногтевой форме: – в фазе радиального роста – пятно (изменение цвета ногтевой пластины); – в фазе вертикального роста → ониходистрофия → частичный или полный онихолизис
Средний размер от 4–5 мм (min) до 10 см (max)	0,8–1,2 см (от 5 (min) до 25 (max))	На ранних стадиях 1–3 см	От 1 до нескольких см	От 0,6 до нескольких см
Форма	<ul style="list-style-type: none"> • асимметричная; • овальная с неправильными очертаниями 	<ul style="list-style-type: none"> • правильная; • овальная или округлая 	Неправильная (в виде географической карты)	Неправильная, как у лентиго-меланомы
Границы	Четкие, слегка приподнятые	Четкие	Неровные, но четкие	Чаще четкие, но могут быть размытые
Цвет (визуально)	Гетерохромный (неравномерный): все оттенки коричневого, черный, участки красновато-розового, серовато-синего, белого (участки, спонтанной регрессии пигмента)	Чаще однородный, монохромный: <ul style="list-style-type: none"> – сине-черный; – серо-черный; – черный; – темно-красный; – розовый (беспигментный вариант!) 	Неровномерная окраска: желто-коричневая, все оттенки коричневого с темно-коричневыми и черными участками, а также серого цвета (очаги саморегрессии пигмента)	В фазе радиального роста монохромный; в фазе вертикального роста полихромный; <ul style="list-style-type: none"> – черно-синий; – черный; – часто беспигментный
Поверхность	Гладкая или типа булыжной мостовой	Гладкая, блестящая, может быть легкий гиперкератоз, в более поздних стадиях – изъязвление	На ранних стадиях – плоская, в фазе вертикального роста – выпуклая, неровная	Плоская, может быть изъязвление
Средняя продолжительность фазы радиального роста	От нескольких месяцев до 2 лет	Чаще сразу фаза вертикального роста	Медленный, длительный (несколько лет) внутриэпидермальный рост	Растет медленно (годами). Подногтевая меланома, возникающая на ногтевом ложе, за 1–2 года распространяется на матрикс ногтя, эпонихий и ногтевую пластинку
Сравнительный прогноз*	Чаще благоприятный	Неблагоприятный (отличается более агрессивным быстрым ростом)	Наилучший	Наихудший <ul style="list-style-type: none"> – при ладонно-подошвенной форме 5-летняя выживаемость менее 50 %, при ногтевой – 80 % (вследствие поздней диагностики)

*В целом прогноз выживаемости больных меланомой определяется по индивидуальной совокупности клинико-патоморфологических признаков (см.: табл. 1.6.5).



Рис. 1.6.2. Больная Т., 45 лет. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи груди, II уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$

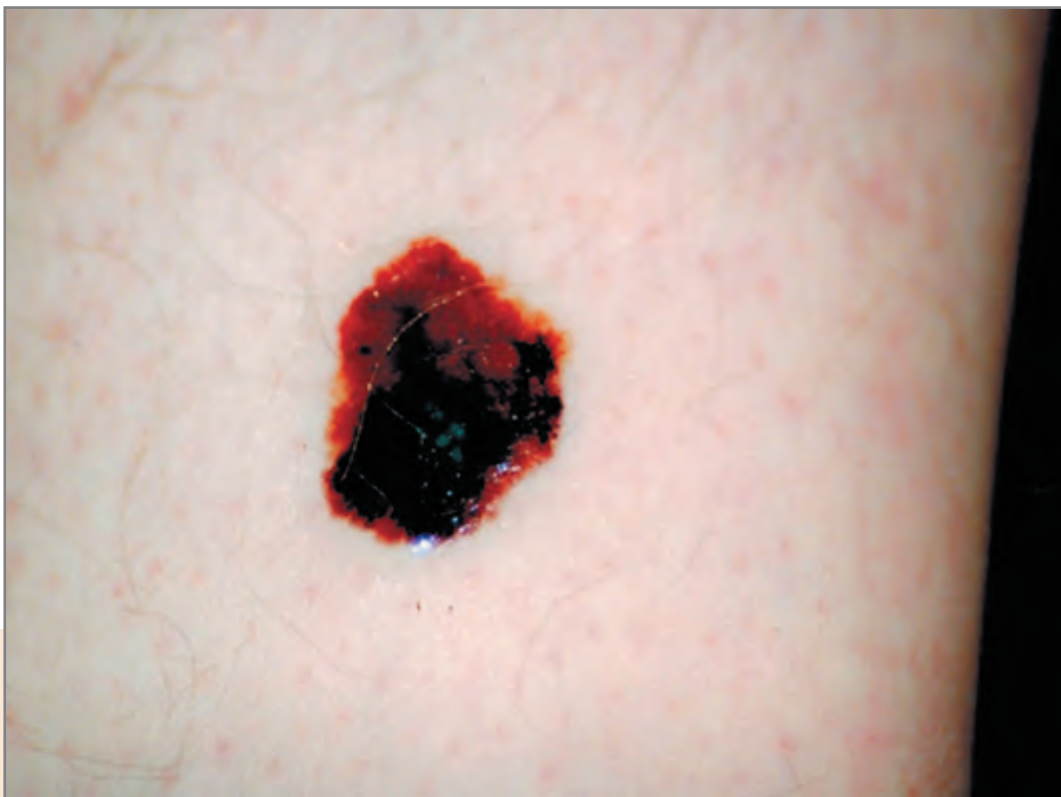


Рис. 1.6.3. Больная Т., 43 года. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи голени, II уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$



Рис. 1.6.4. Больная Д., 62 года. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи подколенной области, II-III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$



Рис. 1.6.5. Больной У., 48 лет. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи груди, II-III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$



Рис. 1.6.6. Больная В., 62 года. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи плеча, II–III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$



Рис. 1.6.7. Больной П. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи голени



Рис. 1.6.8. Больная А. Узловая (нодулярная) меланома кожи живота с изъязвлением поверхности и кровоточивостью



Рис. 1.6.9. Больная З., 54 года. Лентиго-меланома кожи левой щеки, II уровень инвазии по Clark, $T_1N_0M_0$



Рис. 1.6.10. Больной К., 63 года. Акральная лентицинозная меланома V пальца левой стопы



Рис. 1.6.11. Больной Р., 43 года. Акральная подногтевая меланома I пальца левой стопы

По данным Т. Н. Борисовой, Г. Т. Кудрявцевой [55], наблюдавших 58 больных МК акральных локализаций, среднее время от момента ощутимого прогрессирования имеющих изменений до начала специфического лечения составляло 2,5 года. Около 70 % больных получили лечение у дерматологов и хирургов по поводу различных диагнозов: панариций, мозоль, подногтевая и субэпидермальная гематома, микозы. У 8 (14 %) пациентов поражение носило амеланотический характер, что еще более затрудняло клиническую диагностику. Практически у всех больных АММ развилась *de novo* лишь в одном случае: у пациента в течение более 20 лет была меланонихия.

Послеоперационное гистологическое исследование показало наличие «тонкой» (более 1 мм) меланомы только в 5 (9 %) случаях –

IA стадия. Стадия IB диагностирована в 14 % случаев, IIA – в 26,0 %, IIB – в 30 %, III – у 21 % больных. Акральная меланома обладает высоким потенциалом регионарного распространения. Транзитные метастазы как первый признак прогрессирования были отмечены у 28 % больных, в сочетании с метастазами в лимфоузлы – в 14 % случаев.

Дифференциальная диагностика меланомы кожи

Дифференциальная диагностика МК на ранних стадиях опухолевого процесса достаточно сложна, так как вряд ли существует еще одна опухоль, характеризующаяся столь высокой вариабельностью клинической картины, гистологического строения и биологически обусловленным разнообразием течения (табл. 1.6.2).

Таблица 1.6.2

Дифференциальный диагноз при различных формах меланомы

Клиническая форма меланомы	Клинические «маски»
I. Поверхностно распространяющаяся меланома	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденный меланоцитарный невус (рис. 1.6.12; 1.6.13; 1.6.54–1.6.56); • Пятнистый невус (<i>Nevus spilus</i>); • Диспластический невус (рис. 1.6.14; 1.6.52); • Эпидермальный пигментированный бородавчатый невус (папилломатозный порок развития) (рис. 1.6.15; 1.6.16); • Пигментированный актинический кератоз (рис. 1.6.17); • Базальноклеточный рак, поверхностная пигментированная форма (рис. 1.6.18); • Болезнь Бовена, пигментная форма; • Бовеноидный папулез (при локализации в генитальной и периоральной области)
II. Узловая (нодулярная) меланома	<ul style="list-style-type: none"> • Сложный (дермо-эпидермальный) меланоцитарный невус (рис. 1.6.19; 1.6.20; 1.6.21); • Голубой невус (рис. 1.6.22–1.6.24); • Невус Спитц; • Гало-невус (невус Сеттона) (рис. 1.6.49; 1.6.50); • Венозная гемангиома (рис. 1.6.25; 1.6.26; 1.6.27–1.6.32); • Саркома Капоши; • Дерматофиброма (рис. 1.6.33); • Себорейный кератоз (рис. 1.6.34); • Базалиома, пигментная форма (рис. 1.6.35)
III. Лентиго-меланома	<ul style="list-style-type: none"> • Злокачественное лентиго (ограниченный предракочный меланоз Дюбрейя); • Диспластический невус; • Старческое лентиго
IV. Акральная лентигозная меланома	<ul style="list-style-type: none"> • Паронихия; • Панариций; • Пиогенная гранулема (рис. 1.6.36); • Гломус-ангиома; • Подногтевая гематома; • Подошвенная бородавка; • Онихомикоз, вызванный плесневыми грибами, <i>Candida albicans</i>; • Бевеноидный папулез
V. Беспигментная меланома	<ul style="list-style-type: none"> • Внутридермальный меланоцитарный невус; • Невус Спитц; • Фибропапиллома; • Дерматофиброма (гистиоцитома); • Ангиокератома; • Пиогенная гранулема; • Эпидермальная киста; • Кератоакантома; • Базалиома, узелковая, узелково-язвенная форма; • Кожные метастазы опухолей внутренних органов; • Гигрома; • Фурункул; • Организованный тромбофлебит; • Трофическая язва

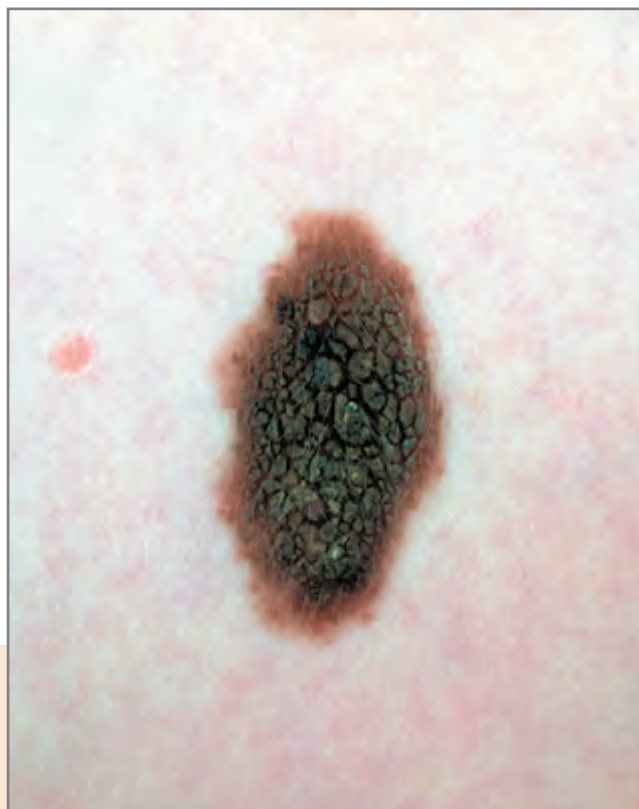


Рис. 1.6.12. Больной Н., 18 лет. Врожденный меланоцитарный невус

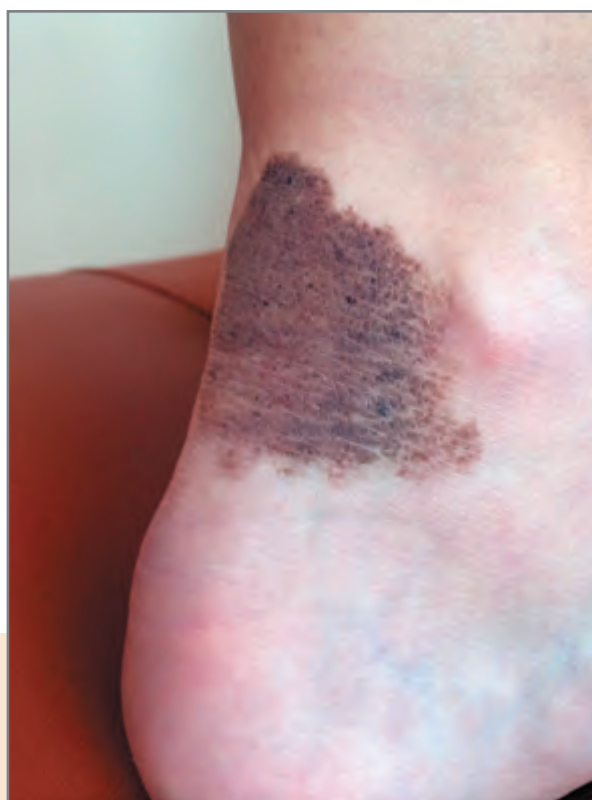


Рис. 1.6.13. Больной К, 16 лет. Врожденный меланоцитарный невус



Рис. 1.6.14. Больная Ш., 25 лет. Диспластический невус на коже нижней трети живота



Рис. 1.6.15. Эпидермальный пигментированный бородавчатый невус (папилломатозный порок развития)



Рис. 1.6.16. Эпидермальный пигментированный бородавчатый невус (папилломатозный порок развития)



Рис. 1.6.17. Актинический кератоз, пигментная форма



Рис. 1.6.18. Больной Ж., 46 лет. Базальноклеточный рак кожи груди, поверхностная форма, пигментная разновидность



Рис. 1.6.19. Больная З., 18 лет. Сложный невус кожи живота



Рис. 1.6.20. Больная Т., 32 года. Меланоцитарный невус с папилломатозом



Рис. 1.6.21. Множественные меланоцитарные невусы с папилломатозом



Рис. 1.6.22. Больная Т., 27 лет. Голубой невус

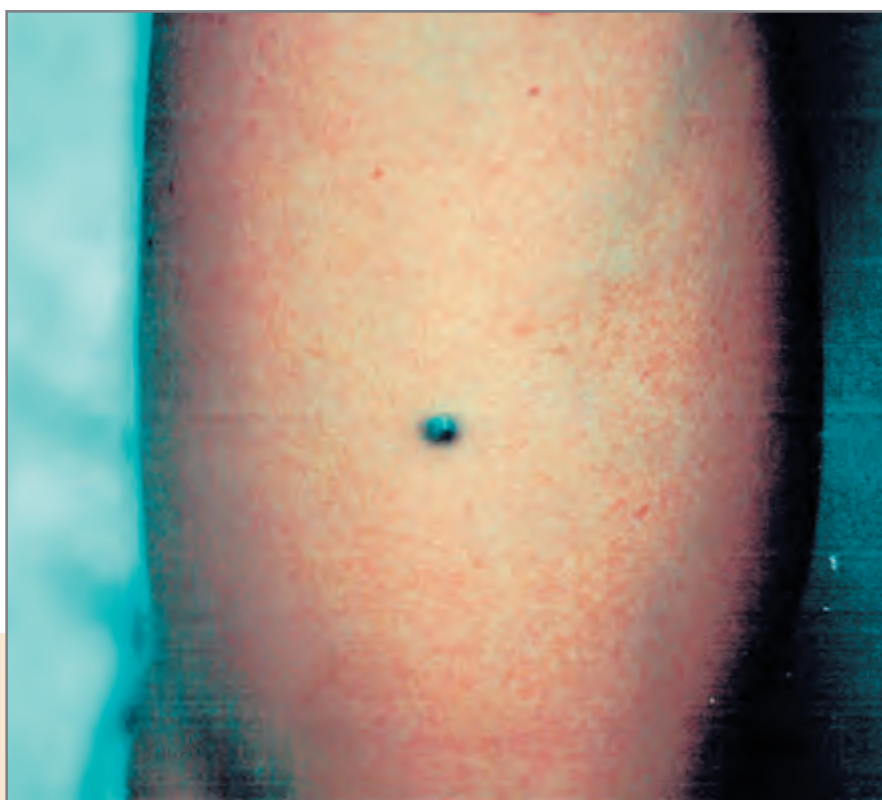


Рис. 1.6.23. Больная О., 26 лет. Голубой невус кожи предплечья



Рис. 1.6.24. Больная Л., 58 лет. Голубой невус
кожи носа

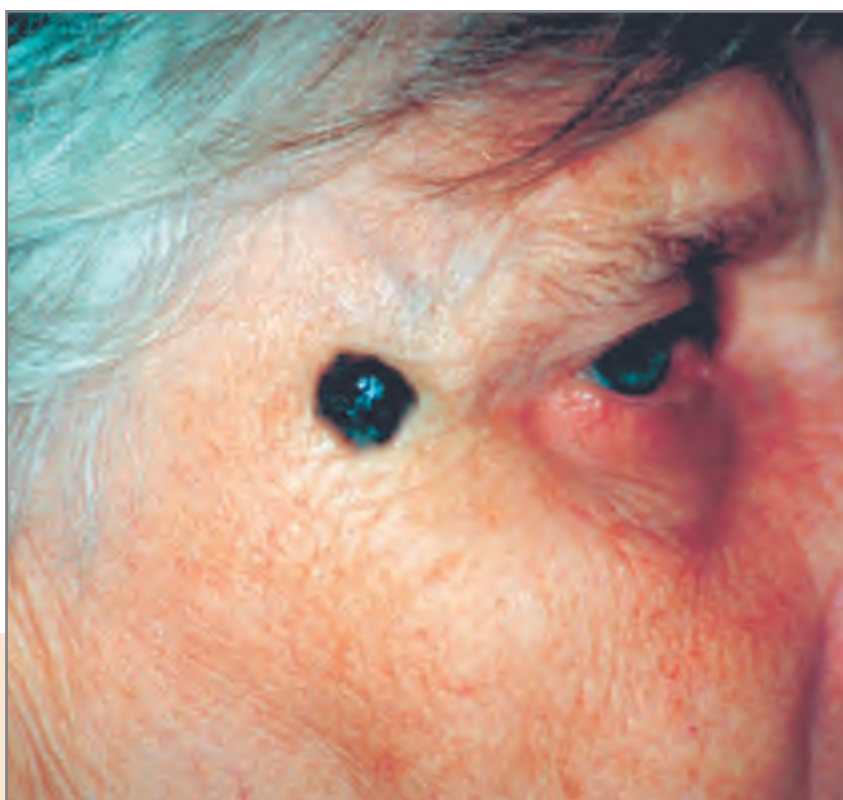


Рис. 1.6.25. Больная З., 75 лет. Венозная гемангиома

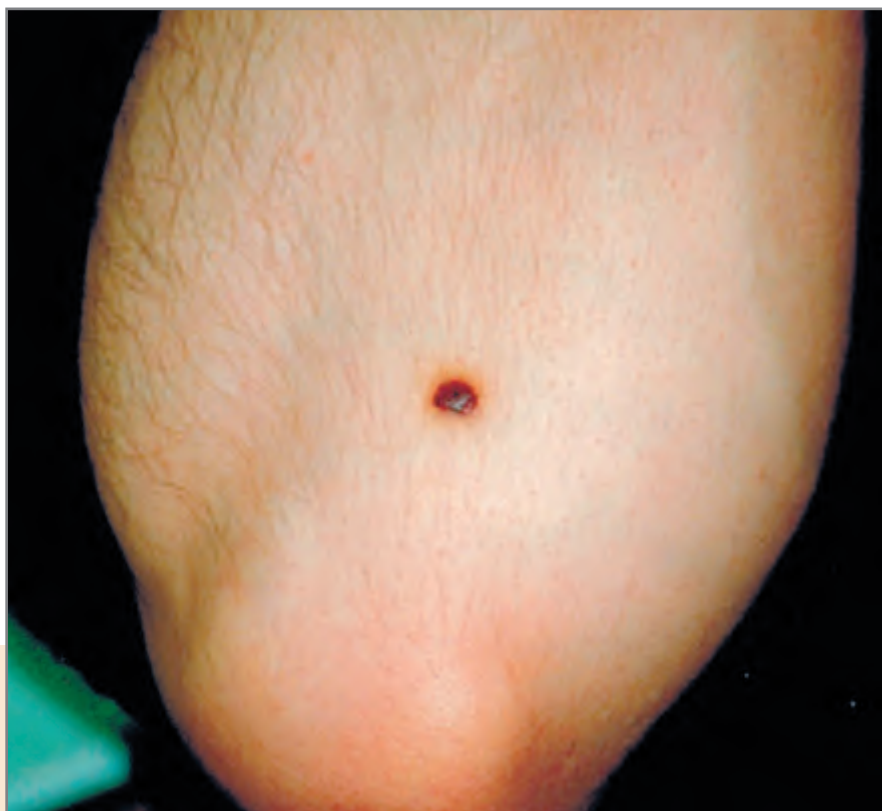


Рис. 1.6.26. Больная С. Венозная гемангиома



Рис. 1.6.27. Больная К., 49 лет. Гемангиома кожи груди



Рис. 1.6.28. Больная Л., 53 года. Гемангиома кожи груди

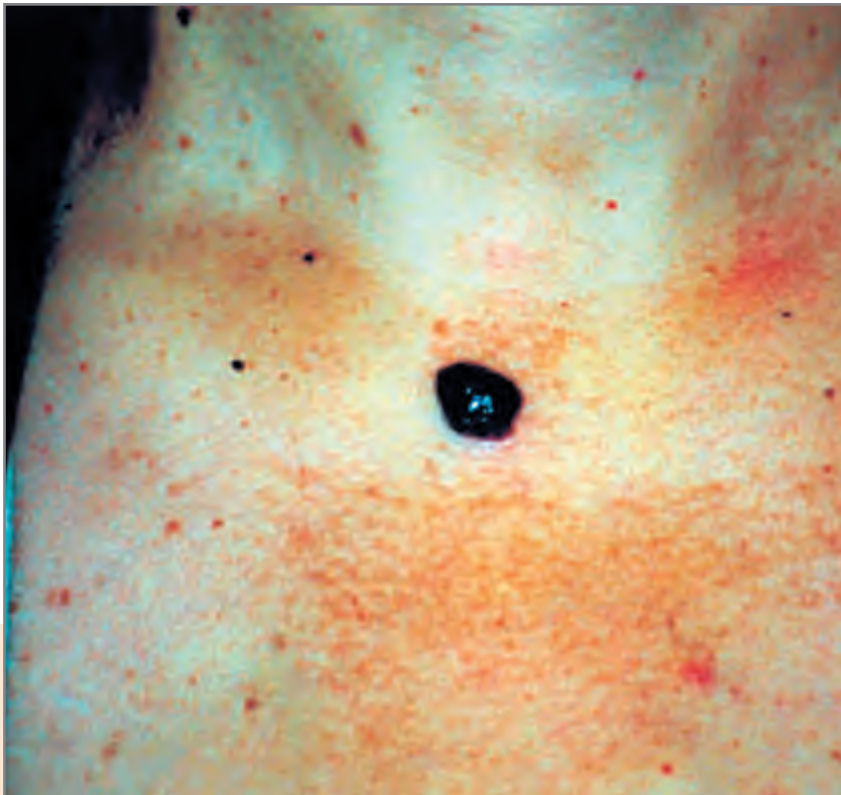


Рис. 1.6.29. Больная Х., 70 лет. Венозная гемангиома



Рис. 1.6.30. Больной М., 52 года. Гемангиома кожи спины



Рис. 1.6.31. Больной Г. 24 года, Гемангиома



Рис. 1.6.32. Больная Ч., 68 лет. Высокодифференцированная гемангиома кожи с прорастанием в дерму



Рис. 1.6.33. Дерматофиброма

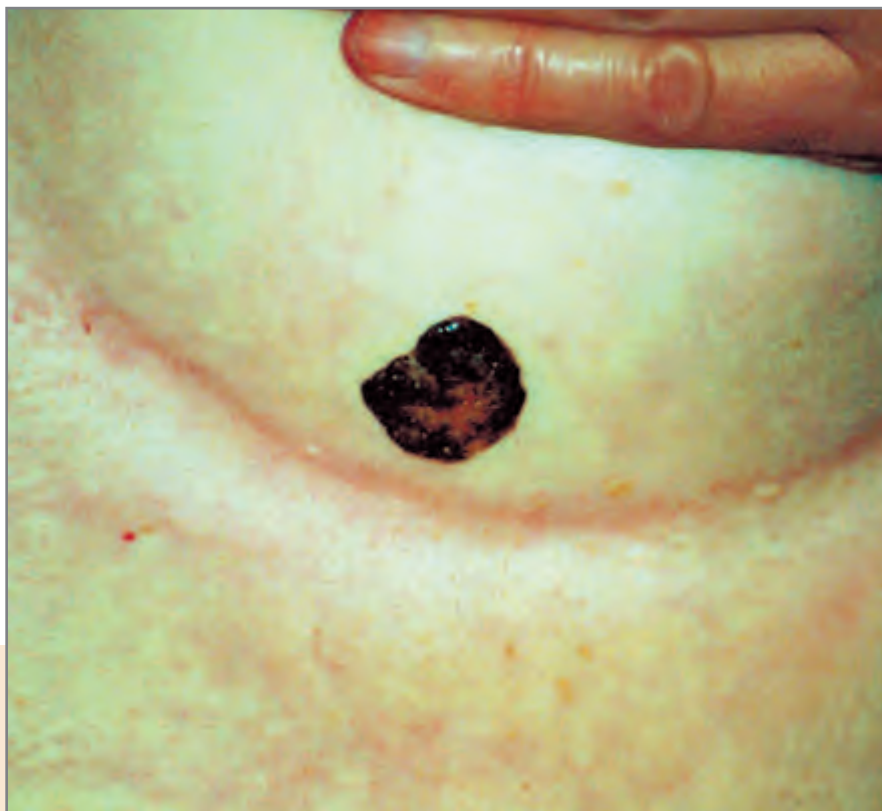


Рис. 1.6.34. Больная К., 52 года. Себорейный кератоз кожи молочной железы



Рис. 1.6.35. Больной Р., 72 года. Базальноклеточный рак кожи лба, пигментная форма



Рис. 1.6.36. Больной П., 24 года. Пиогенная гранулема (дольчатая гемангиома) – сосудистая гиперплазия

Клиническая диагностика меланомы кожи

Оценка клинической картины пигментных новообразований кожи первоначально проводится невооруженным глазом.

Для установления клинического диагноза МК используется ABCD-правило, которое включает оценку пигментного новообразования кожи по 4 параметрам: A (*asymmetry*) – асимметрия пигментного образования; B (*border*) – неровность границ; C (*color*) – неравномерность окраски; D (*diameter*) – максимальный диаметр более 6 мм [46; 53; 56].

Если МК развивается из существующего меланоцитарного невуса, следует ориентироваться на следующие **ранние** «настораживающие» **клинические симптомы** возможной малигнизации (ABCD-критерии меланомы) [56; 57]:

A – асимметричное увеличение в размерах;

B – появление неправильных прерывистых нечетких (размытых) границ;

C – изменение цвета – типично потемнение новообразования, появление неравномерной пигментации (гетерохромность), светлых областей регресса пигмента;

D – изменение диаметра пигментного новообразования, его обычного рельефа, уплотнение, элевация, начавшийся (едва заметный) по периферии или в центре очага

экзофитный рост невуса (более четко определяемый при боковом освещении и пальпации очага).

Диагностическая точность метода может быть улучшена при использовании дополнительного критерия (E): информации пациента об изменении новообразования (формы, размера, цвета, появления язвы, кровоточивости в течение последнего года).

Перечисленные объективные клинические изменения могут сопровождаться субъективными признаками: жалобами на появление чувства «ощущения» невуса, парестезий, легкого зуда (рис. 1.6.37).

Наличие хотя бы 2 из указанных объективных клинических критериев может свидетельствовать о начавшейся «активации» невуса, возможной дисплазии и потенциальной малигнизации.

Следует отметить, что линейные размеры новообразования не могут быть надежным признаком в дифференциальной диагностике меланомы. Анализ собственных наблюдений и литературных данных свидетельствует о том, что в ряде случаев (2–3 %) размеры первичной МК могут быть и менее 5 мм, хотя в большинстве случаев (60–70 %) их размер находится в диапазоне от 1,1 до 3 см.



а



б



в

Рис. 1.6.37. Больная Р., 25 лет, Поверхностно распространяющаяся меланома на фоне меланоцитарного невуса: фотоимидж при первичном (а), повторном (б) обращении с диагнозом атипичный МН; через 2 года (в) диагностирована меланома

Частота основных клинических признаков меланомы по ABCD-правилу представлена в табл. 1.6.3 [57].

Таблица 1.6.3

Частота основных клинических признаков меланомы по ABCD-правилу

Признак	Частота признака, %
А-форма	
Симметричная	23
Асимметричная	77
В-границы	
Ровные	20
Неровные	80
С-цвет	
Однородный	5
Неоднородный (3–5 цветов)	95
Д-диаметр	
Менее 5 мм	5
Более 5 мм	95
Сочетание 3 и более признаков, характерных для меланомы	65

Наиболее часто (95 %) отмечаются неоднородность окраски (3–5 цветов) и размер более 5 мм, определяются неровные контуры и асимметрия новообразования (в 80 % и 77 % соответственно). Чувствительность клинической диагностики

МК по ABCD-правилу составляет 65 % (при выявлении трех и более признаков, характерных для меланомы). Однако клиническое ABCD-правило часто не позволяет выявить МК на ранней стадии развития, когда толщина опухоли по Бреслоу не превышает 1 мм или когда опухоль не имеет характерной клинической картины, в первую очередь, при беспигментной или узловой форме.

Поздние признаки меланомы, свидетельствующие, как правило, о глубоком уровне инвазии:

- появление перифокального воспаления (эритемы, отека, мокнутия);
- эрозивно-язвенные изменения на поверхности меланоцитарного новообразования;
- кровоточивость, появление геморрагических корочек;
- формирование экзофитного узла или бляшки;
- перифокально формирование мелких экзофитных пигментированных узелков (сателлитов).

Особого внимания заслуживает анамнестическое сообщение пациента о частичной депигментации или полном исчезновении «родинки» – **феномен спонтанной регрессии пигмента** (1.6.38–1.6.42).



Рис. 1.6.38. Больная П., 65 лет. Узловая меланома правого плеча, II уровень инвазии по Clark, T₁N₀M₀



Рис. 1.6.39. Больная Л., 52 года. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи груди, III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$



Рис. 1.6.40. Больная Г., 33 года. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи спины, III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$



Рис. 1.6.41. Больная К., 63 года. Поверхностно распространяющаяся меланома голени, III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$

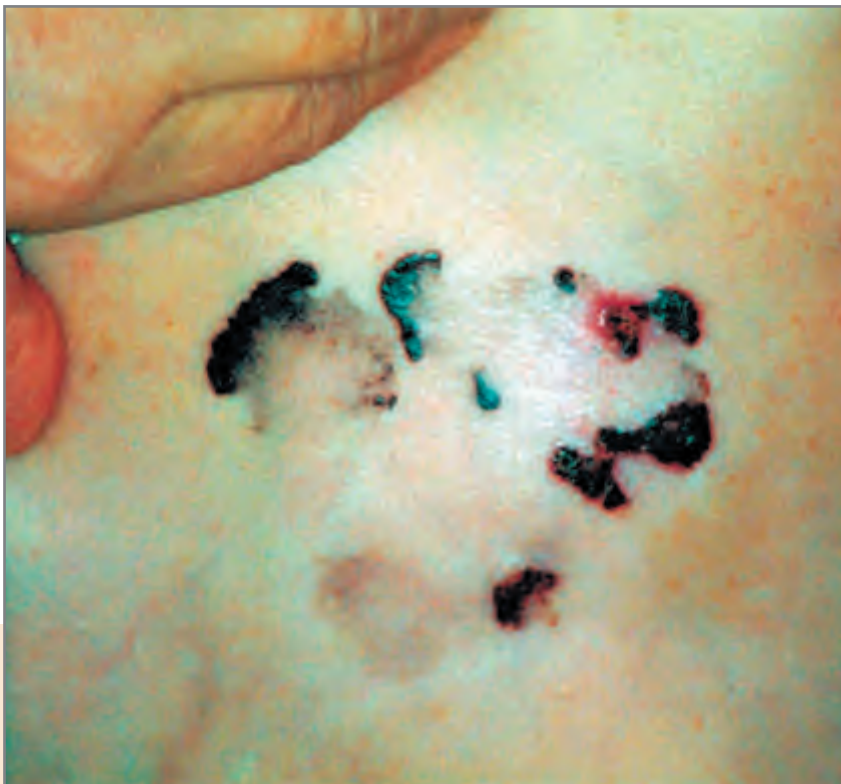


Рис. 1.6.42. Больная Е., 67 лет. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи живота, III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$. Субтотальный регресс пигмента

Некоторые клинические наблюдения свидетельствуют о том, что фрагментарный или тотальный саморегресс невуса может быть сигналом начавшегося метастазирования опухоли.

При развитии МК на фоне невуса злокачественный рост может начаться в центре пигментного новообразования или исходить из его периферических участков, образуя эксцентрично растущую, асимметрично расположенную опухоль (рис. 1.6.43, 1.6.44).



Рис. 1.6.43. Больной К., 46 лет. Узловая (нодулярная) меланома кожи груди на фоне меланоцитарного невуса, III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$



Рис. 1.6.44. Больная Л., 68 лет. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи плеча, III уровень инвазии по Clark, $T_2N_0M_0$

С целью поиска и выявления дополнительных микропризнаков ранней МК рекомендуется использовать тщательный просмотр и анализ увеличенных фотографий пигментированных новообразований, подозрительных на меланому. По данным Д. В. Соколова [57] это дает возможность более точно дифференцировать МК от диспла-

стического и доброкачественного меланоцитарного невуса. При использовании цифровой Zoom-фотографии (x10) четко визуализируются признаки, характерные для инвазивной меланомы: зеркальный блеск, поверхностные точечные эрозии и изъязвления, отсутствие волос на поверхности новообразования – табл. 1.6.4.

Таблица 1.6.4

Дифференциальная диагностика меланоцитарных новообразований кожи при цифровой ZOOM-фотографии по Д. В. Соколову [57]

Клинический признак	Частота встречаемости признака, %		
	Меланома	Диспластический невус	Доброкачественный меланоцитарный невус
Исчезновение кожного рисунка	95	76	71
Неровная поверхность	89	70	68
Отсутствие блеска	35	20	12
Участки депигментации	17	9	7
Зеркальный блеск*	26	0	2
Эрозии и изъязвления*	22	0	3
Отсутствие волос на поверхности новообразования*	46	7	8

*Поздние признаки меланомы.

Наибольшие трудности в клинической диагностике МК возникают при клинически беспигментной форме, которая встречается в 1,9–18,0 % случаев (рис. 1.6.45; 1.6.46).



Рис. 1.6.45. Больная О., 48 лет. Беспигментная нодулярная меланома кожи спины



Рис. 1.6.46. Больная В., 42 года. Узловая беспи́гментная меланома кожи голени, II–III уровень инвазии

Среди всех случаев МК преобладают (73,1 %) опухоли с типичной визуальной окраской (коричневого, темно-коричневого, черного цветов), из них черного – лишь 26,3 %. Светло-коричневый цвет опухоли регистрируется у 7,3 % больных, розовый – в 15,8 % (!) случаев. По нашим данным, клинически беспи́гментные меланомы (вишневого, розового, телесного цветов) были у 18,1 % больных. Более чем у половины больных с установленным патоморфологическим диагнозом «беспи́гментная меланома» первоначально на этапе визуального клинического осмотра ошибочно были диагностированы другие (немеланоцитарные) опухолевые процессы. Беспи́гментные формы чаще встречаются среди МК, возникших *de novo* (24,4 %), чем среди развившихся на очаговом предмеланомном фоне (10,9 %).

Наиболее часто беспи́гментный вариант регистрируется среди узловых нодулярных и акрально-лентициозных меланом.

Имеющиеся в литературе данные дают основание полагать, что беспи́гментные опухоли имеют более неблагоприятный прогноз, так как клетки меланомы, в которых образование пигмента резко снижено, являются менее дифференцированными, т. е. более злокачественными.

Дополнительные (косвенные) кожные маркеры потенциального риска развития меланомы

Резкое увеличение общего числа меланоцитарных невусов (МН), отмечаемое больным (рис. 1.6.47).



Рис. 1.6.47. Больная Б., 28 лет. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи правого предплечья, одновременное увеличение числа и размеров меланоцитарных невусов на коже туловища

Общее нарушение пигментации кожи, свидетельствующее о дестабилизации системы меланогенеза: появление очаговых гиперпигментаций, иногда генерализованного меланоза; витилигоподобных очагов гипопигментации, *Halo*-невусов, синдрома желтых ногтей (рис. 1.6.48, 1.6.49, 1.6.50).

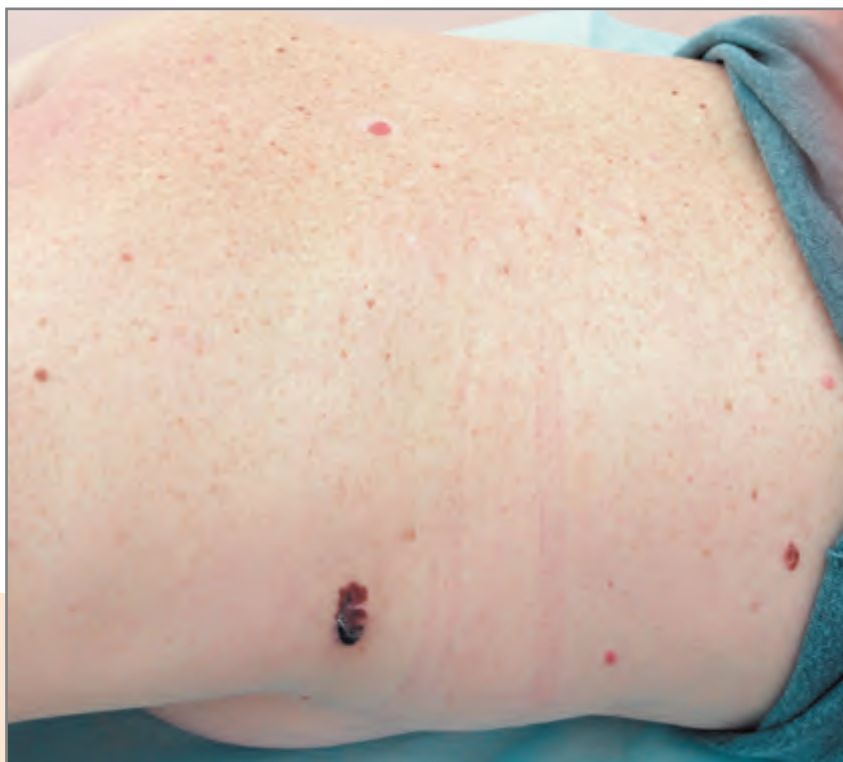


Рис. 1.6.48. Больная Ю., 62 года. Узловая меланома кожи боковой поверхности туловища на фоне меланоцитарного невуса. Одновременное появление очага гипопигментации вокруг невуса кожи спины и появление множества новых очагов лентиго и «родинок»



Рис. 1.6.49. Больной Р., 18 лет. Гало-невус кожи спины



Рис. 1.6.50. Множественные Гало-невусы

Результаты многоцентрового контролируемого исследования показали, что общее количество МН – наиболее важный визуальный индикатор повышенного риска развития меланомы. У лиц с общим количеством МН более 50 – сравнительный риск развития МК почти в 5 раз выше, чем для имеющих менее 10 невусов (рис. 1.6.51).



Рис. 1.6.51. Больная Г., 28 лет. Синдром множественных диспластических невусов

МН обладают хромосомной нестабильностью и считаются не только потенциальными предшественниками МК, но и клиническими маркерами повышенного риска ее возникновения.

Большинство клиницистов и патоморфологов предшественником меланомы считают **диспластический невус**, который встречается у 1,8–8,0 % населения [49; 52; 58–62].

Они могут быть спорадическими и семейными, единичными и множественными (рис. 1.6.52).

В диспластических меланоцитарных невусах, в отличие от обычных, на протяжении многих лет сохраняется пролиферативный потенциал, отражающий возможность опухолевой прогрессии [62].

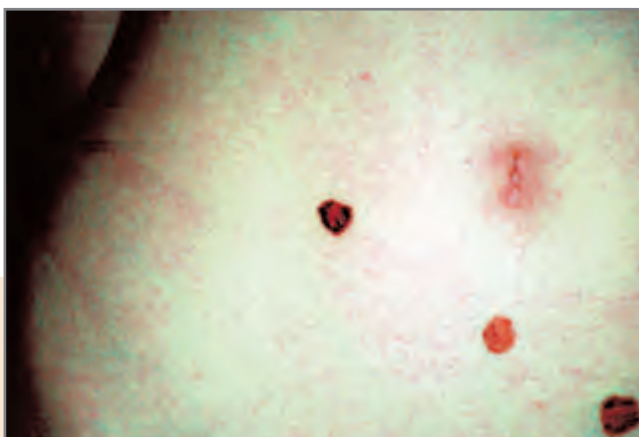


Рис. 1.6.52. Больная Щ., 12 лет. Врожденные линейно расположенные диспластические невусы кожи живота

Термин «диспластический невус», как правило, подразумевает совокупность определенных гистологических и клинических признаков дисплазии, которые совпадают не во всех случаях, т. е. при наличии явных клинических симптомов дисплазии невуса патоморфологические признаки могут отсутствовать и наоборот. По данным литературы, клинический и гистологический диагнозы диспластического невуса совпадали только в 33,9–54,7 % случаев [63].

Врачу предсказать дисплазию на основании клинических данных не всегда возможно и поэтому лучше пользоваться термином «клинически атипичный меланоцитарный невус».

Согласно данным литературы из диспластических невусов развивается до 36 % спорадических меланом, около 70 % семейных и 94 % меланом у больных с синдромом множественных диспластических невусов. Следует отметить, что средний возраст больных меланомой, имеющих множественные ДН, на 10 лет моложе тех, у кого МК возникла на неизменной коже. Многие авторы отмеча-

ют важность семейной предрасположенности: у членов семей с диспластическим невусным синдромом (рис. 1.6.53) вероятность развития меланомы в несколько раз выше, чем в общей популяции.

Среди больных МК диспластический невусный синдром встречается в 24,9–40,0 % случаев.

Таким образом, наличие у пациентов ДН следует расценивать в качестве клинических маркеров потенциального риска заболеть меланомой (рис. 1.6.53).



Рис. 1.6.53. Семейный синдром множественных диспластических невусов

В целом вероятность заболеть меланомой в течение жизни оценивается следующим образом [52]:

- у населения в целом – 0,8 %;
- у пациентов с мелкими (от 1,5 до 3 см) врожденными меланоцитарными невусами – 1–5 %;
- у пациентов с диспластическими невусами на коже – 18,0 %;
- у пациентов с синдромом множественных диспластических невусов в сочетании с меланомой у двух родственников первой степени – 100 %.

Злокачественный потенциал врожденных крупных (более 3 см) и гигантских (более 20 см) МН оценивается весьма противоречиво (от 6,3 до 75,0 %). Несмотря на достаточно высокий злокачественный потенциал врожденных ги-

гантских невусов, в качестве предопухолевого фона для развития МК большого эпидемиологического значения они не имеют, так как на их фоне возникают лишь 1–4 % всех меланом,

что, по-видимому, объясняется их небольшим распространением [64] среди населения (1 случай на 100–500 000 новорожденных) – рис. 1.6.54; 1.6.55; 1.6.56.

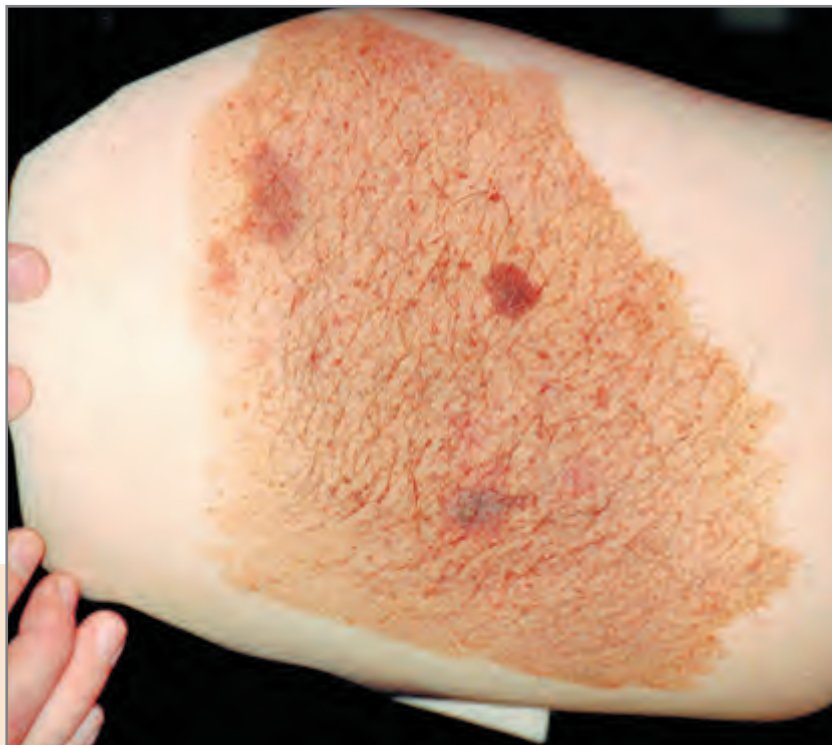


Рис. 1.6.54. Гигантский врожденный волосатый меланоцитарный невус



Рис. 1.6.55. Гигантский врожденный волосатый меланоцитарный невус



Рис. 1.6.56. Гигантский врожденный волосатый меланоцитарный невус

Нами отмечена возможность развития МК на фоне постлучевой атрофии кожи после лечения базалиомы (рис. 1.6.57).



Рис. 1.6.57. Больной А., 58 лет. Поверхностно распространяющаяся меланома в области правой щеки, развившаяся на атрофическом рубце через год после лучевой терапии базалиомы

Обсуждая проблему предопухолевого фона в развитии МК, следует отметить, что признание факта развития МК из врожденных пигментных невусов, несомненно, сыграло положительную роль, так как позволило фиксировать внимание врачей и населения на наиболее частых визуально определяемых очаговых предмеланомных изменениях кожи. Однако одновременно

среди врачей практического здравоохранения и населения сложилась ситуация переоценки эпидемиологического значения врожденных МН («родинок») в развитии меланом и за счет этого недооценка роли приобретенных невусов, и **возможность развития меланомы на клинически неизменной коже (de novo)** [52] – рис. 1.6.58; 1.6.59; 1.6.60; 1.6.61.



Рис. 1.6.58. Больная В., 51 год. Узловая (нодулярная) меланوما кожи задней поверхности шеи, II уровень инвазии по Breslow, $T_1N_0M_0$

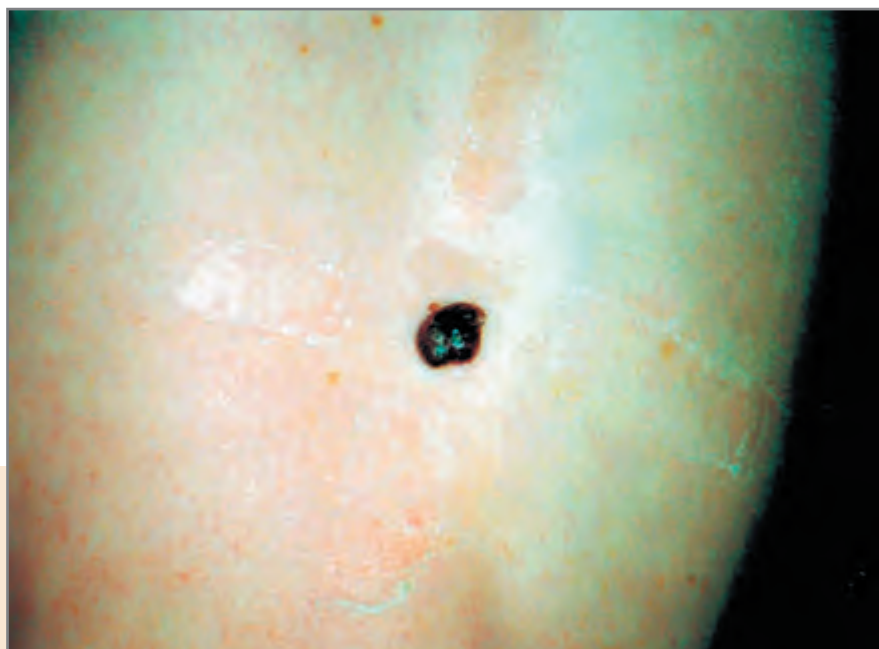


Рис. 1.6.59. Больная Г., 34 года. Узловая (нодулярная) меланомы правой голени с метастазами в регионарные лимфоузлы, III уровень инвазии по Breslow, $T_1N_0M_0$

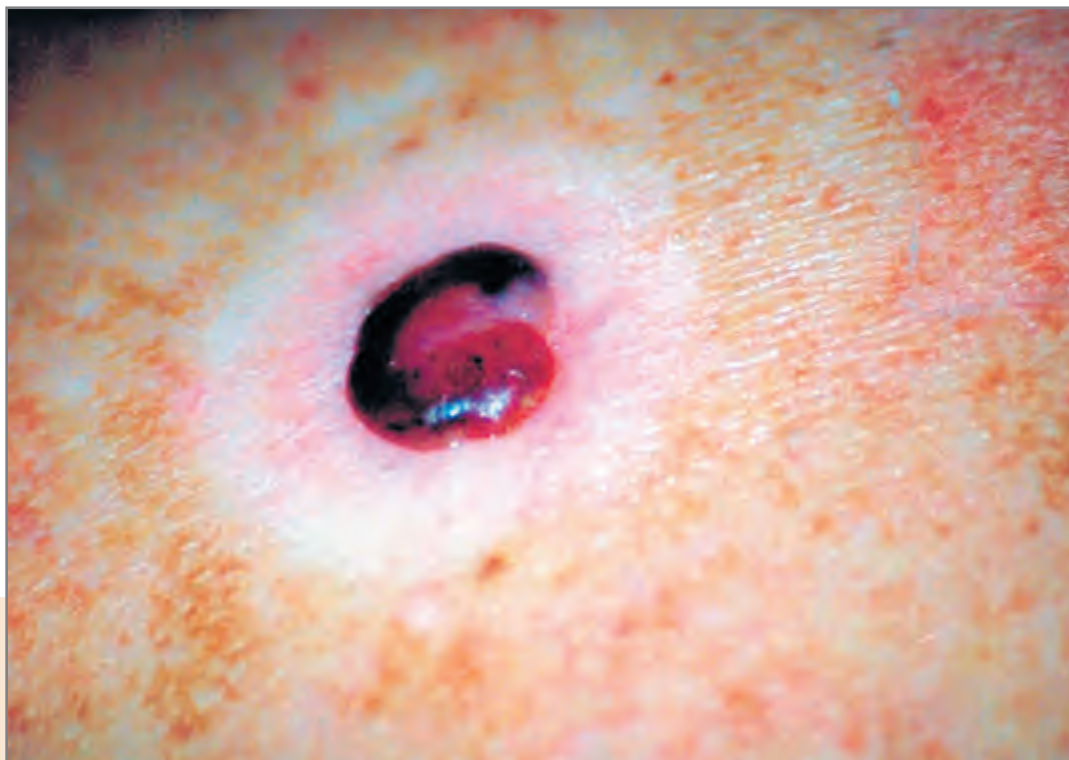


Рис. 1.6.60. Больная О., 59 лет. Узловая (нодулярная) меланома кожи правого плеча, III уровень инвазии по Clark. Перифокально-выраженные признаки фотоповреждения кожи (поверхностная атрофия, дисхромия)



Рис. 1.6.61. Больной З., 68 лет. Меланома левой височной области, возникшая на клинически неизменной коже (*de novo*)

Недооценка роли приобретенных невусов и возможности развития меланомы *de novo* дезориентирует практических врачей, своевременно не настораживая их в отношении МК. Это приводит к ошибкам в диагностике, выявлению больных с глубоким уровнем инвазии опухоли, на поздних стадиях заболевания. Между тем, как показывают наши исследования и данные других авторов, на фоне приобретенных невусов развивается от 18,2 до 38,0 % всех меланом, *de novo* – от 29,9 до 70,0 % [52].

Предмеланомные очаговые изменения кожи в определенной степени могут ориентировать и в отношении прогноза. Так, течение МК, возникшей на фоне злокачественного лентиго, характеризуется наилучшим прогнозом. У пациентов с МК, возникшей *de novo*, трехлетняя выживаемость в 2 раза меньше, чем у

пациентов, у которых МК возникла на фоне невусов.

Истинным предмеланомным состоянием кожи является **злокачественное лентиго** (ограниченный предраковый меланоз Дюбрея) [4; 8; 52]. Некоторые авторы рассматривают его как меланому *in situ*. Развивается на открытых участках кожи (чаще лице, а также шее, тыле кистей) в виде очага неправильных очертаний типа «географической карты», размером от 3 до 10 см с неравномерной (от светло- до темно-коричневой) пигментацией, не возвышающегося над уровнем кожи с сохраненным кожным рельефом. Обладает высоким злокачественным потенциалом, обусловившим его название. Фактически – это облигатный предрак по отношению в МК (малигнизация наблюдается в 50–75 % случаев) с развитием на его фоне **лентиго-меланомы** (рис. 1.6.62; 1.6.63; 1.6.64).



Рис. 1.6.62. Меланома кожи, развившаяся на фоне злокачественного лентиго (ограниченного предракового меланоза Дюбрея)



Рис. 1.6.63. Больная М., 72 года. Лентиго-меланома на фоне злокачественного лентиго кожи правой щеки



Рис. 1.6.64. Больная, 72 года.
Лентигино-меланома кожи правой щеки. Сопутствующее заболевание – базальноклеточный рак кожи (клинический пример первично-множественных синхронных ЗНО кожи)

При начавшейся малигнизации злокачественного лентиго наблюдается увеличение размеров очага, его уплотнение, усиление пигментации (иногда до черной), исчезает нормальный кожный рельеф, на поверхности очага появляются участки гиперкератоза и атрофии, папулы или узлы (рис. 1.6.62).

В последние годы эпидемиологическое значение злокачественного лентиго в качестве предопухолевого фона для развития МК у российской популяции уменьшается и составляет 1–9,6 % от всех случаев МК [50].

Следует заметить, что в практическом здравоохранении нередко отождествляют 2 понятия: меланомопасность (т. е. злокачественный потенциал) и эпидемиологическое значение различных предмеланомных поражений кожи для развития МК. Полученные нами данные (согласующиеся с результатами других исследователей) показывают, что облигатные для меланомы «преканцерозы» (пигментная ксеродерма, очаговый меланоз Дюбрея), обладая высокой степенью злокачественного потенциала, большого эпидемиологического значения в развитии меланом в последние годы не имеют.

Выделяют четыре клинические стадии первичной меланомы кожи [46]:

– при ранней I стадии толщина первичной опухоли не превышает 2 мм, отсутствует ее изъязвление, прогноз заболевания наиболее благоприятен: 10-летняя выживаемость пациентов достигает 90 %;

– при II стадии, когда толщина опухоли более 1 мм и есть изъязвление, 10-летняя выжива-

емость снижается до 70–40 %. Показательна корреляция между толщиной опухоли в миллиметрах при этой стадии и выживаемостью, обусловленная прорастанием опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды кожи, расположенные на глубине 2–4 мм (лимфатические) и глубже (кровеносные). Попадая в лимфатические и кровеносные сосуды кожи, клетки МК метастазируют в лимфатические узлы и/или внутренние органы (легкие, печень, головной мозг и др.);

– при III стадии локально распространенной формы МК, помимо первичной опухоли кожи, уже присутствует метастатическое поражение регионарных лимфоузлов: 10-летняя выживаемость еще ниже и составляет 70–30 % (в зависимости от количества пораженных лимфоузлов);

– при IV (метастатической) стадии меланомы метастазирует в отдаленные лимфоузлы и внутренние органы. Прогноз жизни этих пациентов наихудший: 10-летняя выживаемость значительно снижается и не превышает 10 %.

Принимая во внимание зависимость выживаемости пациентов с МК от толщины первичной опухоли, следует понимать необходимость максимально ранней диагностики первичной опухоли, когда новообразование еще не достигло лимфатических и кровеносных сосудов кожи и прогноз относительно благоприятный.

Факторы, определяющие прогноз выживаемости больных меланомой, представлены в табл. 1.6.5.

Наиболее важные факторы (признаки), определяющие прогноз выживаемости больных меланомой кожи

Прогностические критерии	Показатели 8-летней выживаемости больных с I клинической стадией меланомы в фазе вертикального роста (однофакторный анализ)*
Глубина инвазии и толщина опухоли	<0,76 мм 93,2 % 0,76–1,69 мм 85,6 % 1,70–3,60 мм 33,59,8 % >3,60 мм 33,3 %
Число митозов на 1 мм ²	Прогноз ухудшается при большем числе митозов При значении числа митозов на 1 мм ² 0,0 95,1 % 0,1–6,0 9,4 % >6,0 38,0 %
Наличие и степень лимфоцитарной инфильтрации опухоли	При отсутствии локального иммунного ответа (инфильтрирующих опухоль лимфоцитов) прогноз ухудшается до 59,3 %; при малом количестве составляет 75,0 %; при большом – 88,5 %
Локализация опухоли	В области ладоней, подошв, ногтевого ложа – минимальная (46,2 %); головы, шеи, туловища (62,4 %), конечностей (87,3 %). Наиболее неблагоприятными в плане метастазирования и рецидивов считаются следующие локализации: верхняя часть спины (надлопаточная область), задне-латеральная верхняя область плеча, задняя и боковая поверхность шеи, затылочная область.
Феномен спонтанной регрессии опухоли	При его наличии прогноз ухудшается (с 77,0 % до 60,0 %).
Пигментация опухоли	Наихудший прогноз у беспигментных опухолей (сравнительная выживаемость 54,0 %), при пигментных формах – 73 %.

*Clark W. H. Jr. et al. Model predicting survival in stade I melanoma based on tumor progression // J. Natl. Cancer dicting Inst. 1989. Vol. 81 / [цит. по: 52].

Из указанных факторов наиболее значимым для прогноза и наиболее зависимым от ранней диагностики является уровень инвазии и толщины опухоли (табл. 1.6.6).

Таблица 1.6.6

Прогноз 5-летней выживаемости больных в зависимости от уровня инвазии

Уровни инвазии	Глубина проникновения опухоли по Clark	Толщина опухоли по Бреслау, мм	Вероятность появления метастазов, %*	5-летняя выживаемость, %**
I	<i>Melanoma in situ</i> (опухолевые клетки расположены над базальной мембраной в пределах эпидермиса)	<0,75	–	100
II	Базальная мембрана нарушена, опухолевые клетки распространяются в сосочковый слой дермы, но не затрагивают сетчатый слой	0,76–1,49	5	95–99
III	Опухолевые клетки распространяются из эпидермиса, полностью заполняют сосочковый слой, возможно небольшое количество опухолевых клеток в ретикулярной дерме, но нет внедрения опухолевого узла в сетчатый слой	1,5–2,99	29	86–95
IV	Опухоль прорастает в сетчатый слой дермы, на уровне потовых желез ее клетки находятся между пучками коллагеновых волокон	3,0–4,99	42	60–70
V	Клетки опухоли инвазируют подкожную жировую клетчатку	5 и >	58	39–49

*По С. М. Паршиковой [65].

**По J. Fitzpatrick et al. [52].

Согласно современным данным клинически радиальная фаза меланомы соответствует II уровню инвазии, вертикальная – III–IV.

Меланома наиболее часто метастазирует в лимфоузлы, кожу и подкожно-жировую клетчатку.

Кожные метастазы могут распространяться путем лимфогенной диссеминации. Они называются сателлитами, если локализуются на расстоянии до 5 см от первичного очага. Транзиторные метастазы возникают далее 5 см, но все еще в одной зоне лимфооттока. Дистанционные ме-

тастазы распространяются гематогенным путем. Клинически кожные метастазы напоминают нодулярную меланому, множественные меланомы выглядят как саркома Капоши. Реже встречаются отдаленные метастазы в легких, печени, головном мозге и желудочно-кишечном тракте. Метастазы в отдаленных тканях и органах могут развиваться у больных на I стадии заболевания в среднем через 34 месяца, на II – в течение года после проведенного хирургического лечения.

У 1,9–8 % больных с метастазами меланомы первичный очаг остается невыясненным, что может быть обусловлено глубокой локализацией опухоли в коже либо феноменом спонтанной регрессии, что клинически проявляется тотальной депигментацией первичного опухолевого очага.

У 0,54–3,6 % больных возможно развитие первично-множественных меланом.

1.7. ОШИБКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Как свидетельствуют данные официальной статистики, некоторых публикаций и собственные клинические наблюдения, нередко больной со злокачественным новообразованием кожи несвоевременно обращается к врачу, когда опухоль имеет уже распространенный характер (глубокую инвазию, метастазы) либо длительное время наблюдается у врачей общей лечебной сети, дерматовенерологов, косметологов, хирургов с ошибочным диагнозом и, как следствие, получает неадекватную терапию, в ряде случаев стимулирующую дальнейший злокачественный рост [66; 67].

Ошибки в клинической диагностике меланомы

Наибольшее значение в диагностике меланомы имеют квалификация и опыт врача первичного контакта [68]. Однако по данным В. В. Анисимова и соавт. [50] частота клинической диагностики опухолей кожи врачами общей лечебной сети составляет лишь 29,9 %. Каждый десятый больной с меланомой на своем диагностическом маршруте проходил через 3–5 инстанций, 17,4 % пациентов на догоспитальном этапе получали неадекватное лечение, а 7,9 % из наблюдаемых больных вообще были признаны здоровыми.

Проведенный в УрНИИДВиИ анализ запущенных случаев меланомы показал, что они в равной степени обусловлены как поздним первичным обращением пациентов к врачу (49,5 %), так и врачебными ошибками в клинической диагностике на «доонкологическом» амбулаторно-поликлиническом этапе диагностического маршрута больных (50,5 %) [4].

Обобщение и анализ собственных клинических наблюдений, а также данных литературы [4; 25] позволил установить основные причины клинических диагностических ошибок:

– отсутствие у врача клинического опыта и необходимых теоретических знаний по дерматонкологии;

– отсутствие онкологической настороженности;

– поверхностный, невнимательный осмотр пациента;

– пренебрежение важными подробностями анамнеза (игнорирование имеющихся или имевших место у конкретного больного эндогенных и экзогенных факторов риска);

– длительное существование у пациента фоновой кожной патологии (доброкачественных новообразований, пороков развития кожи, хронических воспалительных, пролиферативных дерматозов и др.), маскирующей клинические проявления опухолевого процесса и формирующей определенный клинический стереотип у наблюдающего врача;

– неиспользование в повседневной клинической практике дерматоскопии, значительно расширяющей возможности клинической дифференциальной диагностики новообразований кожи;

– атипичная клиническая форма новообразования, что объективно затрудняет визуальную диагностику;

– нетипичная (редкая) локализация опухоли;

– ошибочный (отрицательный) результат первичного, нередко однократного цитологического или гистологического исследования.

Наиболее трагичны по своим последствиям ошибки в диагностике МК. О значительном количестве диагностических ошибок на различных уровнях оказания медицинской помощи пациентам (от первичного обращения пациента к врачу до дальнейшего его наблюдения в поликлиниках и районных больницах как общего, так и кожно-венерологического профиля) свидетельствует высокий удельный вес

больных с меланомой, выявляемых на поздних (III–IV) стадиях опухолевого процесса.

Частота ошибок клиницистов в распознавании меланомы варьирует от 18 до 81 %, при этом даже гистологическое исследование дает до 20–30 % ошибочных результатов [66; 69]. Это влечет за собой неадекватную тактику, приводит к появлению запущенных случаев и неблагоприятному исходу, что недопустимо для опухолей визуальной локализации. Неправильная тактика врачей при амбулаторном обследовании и лечении больных с пигментными новообразованиями на коже (хирургическое вмешательство при отсутствии пред- и послеоперационной цитологической и гистологической верификации) приводит в тому, что у значительной части пациентов диагностируется диссеминация опухолевого процесса в течение первого года после радикального удаления меланомы [67].

При раннем выявлении МК, когда толщина новообразования не превышает 0,76 мм по Breslow, пятилетняя выживаемость наблюдается практически у 95 % больных [50; 70]. В связи с этим основные задачи современной клинической медицины в отношении меланомы кожи заключаются в ее ранней диагностике и первичной профилактике, что требует информационного обеспечения разрабатываемых профилактических программ. Последнее обусловлено, во-первых, недостаточным уровнем дерматоонкологических знаний и онкологической настороженности врачей («неонкологических» специальностей, в том числе дерматовенерологов и косметологов; во-вторых, рядом объективных причин, связанных с трудностью клинической диагностики беспигментных и акральных меланом.

В повседневной практике не только дерматологу, но и врачам других специальностей часто приходится встречаться с разнообразными пигментными новообразованиями кожи, требующими особого внимания и адекватной диагностической тактики. При этом чаще всего теоретическим ориентиром для врачей служит общеизвестное разделение невусов на меланомоопасные и меланомонеопасные [4; 71]. Однако нередко клинически достаточно сложно достоверно отличить меланомоопасные от меланомонеопасных невусов. Возможно, поэтому некоторые авторы считают, что на этапе дифференциальной диагностики каждое пигментное новообразование на коже следует рассматривать как потенциальную меланому. Кроме того, многочисленные клинические наблюдения доказывают, что меланوما может возникать и на фоне интрадермальных невусов, считающихся меланомонеопасными. В связи с этим с позиции клинической практики, по нашему мнению, гораздо более важным является своевременная регистрация симпто-

мов активизации как обычных (типичных) меланоцитарных невусов (МН), так и изначально визуально атипичных (диспластических) невусов, но ранее «стабильных» (не изменяющихся с течением времени).

Активизации МН способствует однократная механическая травма невуса, хроническая травматизация (одеждой, обувью, рабочим инструментом и др.). Провоцирующим фактором может быть как прямое недозированное воздействие УФ-лучей на кожу (солнечный ожог), так и опосредованное влияние УФ-радиации на кожу и организм в целом (через активизацию гипоталамо-надпочечниковой системы, приводящую к усилению меланогенеза, угнетению системы иммунного, в том числе противоопухолевого, надзора). Определенную роль могут играть нейроэндокринные изменения (в частности, гиперэстрогения, в том числе физиологическая при беременности), а также иммуно-метаболические сдвиги, вызванные экзогенными (токсическими, канцерогенными) воздействиями. Указанные факторы, особенно на фоне генетической нестабильности меланоцитов, реализуют последовательную патологическую цепь: доброкачественное новообразование – предопухолевое состояние (изменение) – злокачественный процесс. Многие авторы предполагают следующую последовательность развития меланомы: обычный меланоцитарный невус – диспластический невус – меланомма.

ДН (клинически атипичные) нередко встречаются в практике дерматолога (рис. 1.6.14; 1.6.52) [71]. Однако среди некоторых контингентов населения они выявляются значительно чаще. Так, проведенные в УрНИИДВиИ клинико-эпидемиологические исследования показали, что МН с клиническими признаками дисплазии регистрируются у 24,9 % электросварщиков, которые длительно (свыше 5 лет) подвергаются воздействию комплекса неблагоприятных производственных химических и физических факторов, в том числе УФ-радиации и инфракрасному излучению. Примерно с той же частотой множественные меланоцитарные невусы встречались у ликвидаторов последствий аварий на Чернобыльской АЭС, подвергшихся радиационному облучению [72].

Результаты многоцентрового контролируемого исследования [73] показали, что общее количество МН – наиболее важный индикатор повышенного риска развития меланомы. У лиц с общим количеством МН более 50 сравнительный риск развития меланомы почти в 5 раз выше, чем для имеющих менее 10 невусов [рис. 1.6.51; 1.6.53].

Учитывая злокачественный потенциал врожденных пограничных МН, чтобы избежать случаев поздней диагностики меланомы, важно фиксировать первые (ранние) клинические

признаки начавшейся дисплазии: асимметричное увеличение в размерах (более 5 мм), изменение (усиление, ослабление) или появление неравномерной пигментации (гетерохромности), появление прерывистых границ, ареола анемии или перифокального гиперпигментированного ободка, чувства «ощущения» невуса (зуд, парестезии), начавшийся экзофитный рост и уплотнение невуса, определяемое при пальпации. Наличие хотя бы двух из указанных клинических признаков должно насторожить врача. При этом одновременно отмечаемое некоторыми пациентами быстрое увеличение общего числа «родинок» (меланоцитарных невусов) также может быть настораживающим сигналом.

Появление зоны перифокального воспаления (эритемы, отека, мокнутия), эрозивно-язвенных изменений в области невуса, кровоточивости, мелких сателлитов (узелковых пигментированных элементов) вблизи новообразования, как правило, свидетельствует о далеко зашедшем процессе.

Следует подчеркнуть, что линейные размеры новообразования не могут быть надежным признаком дифференциальной диагностики меланомы. Анализ собственных наблюдений и литературных данных свидетельствует о том, что в ряде случаев (2–3 %) размеры первичной меланомы кожи менее 0,5 см, хотя чаще всего (в 60–70 % случаев) на момент диагностики размеры опухоли были в диапазоне от 0,5 до 2 см в диаметре.

Наш клинический опыт свидетельствует о том, что нередко (в 19,6 % случаев) появление признаков активизации меланоцитарного невуса сопровождается общим нарушением пигментации кожи, а именно отмечаемым пациентами появлением на различных участках кожного покрова очагов гипопигментации.

Экспертный анализ клинических диагнозов, установленных больным с меланомой кожи на доонкологических этапах их диагностического маршрута, позволил определить наиболее типичные варианты диагностических ошибок.

Нередко при МК ставится ошибочный диагноз «пигментная папиллома» или «старческая кератома», что влечет за собой последующую неадекватную лечебную тактику. Производится либо хирургическое иссечение новообразования в неадекватных границах под местной инфильтрационной анестезией, часто без последующего гистологического исследования, либо деструкция новообразования (диатермокоагуляция, криодеструкция, лазерная абляция) у дерматологов или косметологов. Причиной подобных ошибочных действий врача является, по-видимому, абсолютная уверенность в доброкачественности новообра-

зования, основанная на отсутствии или слабо выраженной пигментации опухоли, а также ошибочный, но часто встречающийся среди врачей клинический стереотип, ассоциирующий степень выраженности пигментации новообразования с его злокачественностью, при этом не учитывается возможность развития беспигментных форм меланомы (рис. 1.6.45; 1.6.46), что дезориентирует врача и приводит к диагностическим ошибкам. Последнее убедительно иллюстрируют два клинических наблюдения:

Больной Р., 23 лет. An. morbi: на коже правой надлопаточной области с детства было опухолевидное образование кожи телесного цвета. В течение последних 3–4 месяцев заметил быстрое его увеличение. Наблюдался у дерматолога по месту жительства с диагнозом: папиллома кожи спины? Ангиофиброма?

В связи с увеличением размеров другого пигментного новообразования на коже в поясничной области был направлен на консультацию в онкологическое учреждение. При клиническом осмотре онкологом на коже правой надлопаточной области имеется экзофитный папилломатозный очаг розового (!) цвета, неправильной формы, с четкими контурами, размером 1,5 x 2 см, безболезненный, эластичный, с эрозированной поверхностью, без признаков воспаления. На коже в области поясницы – гиперпигментированная куполообразная папула неправильных очертаний, размером 5 x 8 мм в диаметре, коричневого цвета. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

С диагностической целью проведено широкое хирургическое иссечение указанных новообразований под общей анестезией.

Результаты послеоперационного гистологического исследования: в надлопаточной области – эпителиоидный вариант меланомы с изъязвлением, развившейся на фоне МН, III стадия инвазии по Breslow. В поясничной области – внутридермальный МН.

Больной Г., 70 лет. An. morbi: считает себя больным с момента, когда заметил быстрое увеличение красновато-коричневого цвета «пятна» на коже нижней трети левого плеча, которое было с детства. Скоро, со слов больного, вокруг пятна появилось воспаление и новые темные мелкие «родинки». Обратился к дерматологу, который с диагнозом: «Фурункул плеча» направил пациента на лечение к хирургу по месту жительства. С диагнозом «Фурункул плеча» в течение месяца лечился у хирурга амбулаторно (перевязки с мазью Вишневского). Процесс прогрессировал, в области очага появилась кровоточивость, постоянно образовывались геморрагические корочки. Направлен на консультацию в Свердловский областной онкоцентр.

При осмотре в поликлинике онкологического диспансера на коже нижней трети левого плеча выявлено новообразование диаметром до 1,5 см ярко-розового (!) цвета, в центре наложение геморрагических корочек, перифокальное воспаление (гиперемия, отечность) и мелкие пигментированные узелковые высыпания. Подмышечные лимфоузлы слева увеличены до 1,5 см, эластичные, подвижные.

С подозрением на меланому госпитализирован в хирургическое отделение, где проведено широкое хирургическое иссечение опухоли. Результат послеоперационного патоморфологического исследования: беспигментная меланوما веретеноклеточного типа; инвазия всех слоев дермы до подкожной клетчатки. Окончательный диагноз: меланوما нижней трети левого плеча – $pT_4N_0M_0$ (III ст.).

Через 8 месяцев в процессе диспансерного наблюдения у больного выявлены множественные метастазы меланомы в область послеоперационного рубца и мягкие ткани верхней трети левого плеча.

Проведенный анализ визуальной окраски первичных меланом кожи у 105 пациентов из Свердловской области также показал, что в 82,9 % случаев наблюдалась типичная окраска опухоли (коричневая, черная). Но у 17,1 % больных меланомы кожи были нетипичного цвета (телесного, всех оттенков розового, вишневого) [72]. Среди жителей Екатеринбурга беспигментные меланомы составили 15,9 % случаев [74]. При этом у больных с МК, возникшей *de novo*, беспигментная форма опухоли регистрировалась значительно чаще, чем в случаях развития меланомы на предопухоловом фоне, т. е. возникших из МН.

Проведенный детальный анализ диагностического маршрута 18 больных с беспигментной МК показал, что лишь в 1 случае диагноз был поставлен своевременно – при локализации опухолевого очага на лице, который был клинически расценен как базалиома и в связи с этим пациент был своевременно направлен к онкологу. В остальных случаях на предыдущих этапах клинической диагностики у хирургов и дерматологов, к которым первично обратились пациенты, беспигментная МК расценивалась как фибропапиллома, гемангиома, пиогенная гранулема, ангиокератома, фурункул, гигрома, трофическая язва, «организованный тромбоз флебит». В соответствии с этими диагнозами больные получали разнообразную терапию, в том числе с использованием деструктивных методов лечения (криодеструкция, электрокоагуляция, хирургическое иссечение в неадекватных границах с использованием местной инфльтрационной анестезии и др.). В результате на момент установления окон-

чательного диагноза лишь у 2 (11,1 %) больных глубина инвазии меланомы соответствовала II уровню по Кларку. В остальных случаях (88,9 %) при послеоперационном патоморфологическом исследовании выявлен III–V уровень инвазии (III – 11,1 %, IV – 55,6 %, V – 22,2 %). Ранние клинические стадии заболевания (I–II) были лишь у 3 (16,7 %) больных, у остальных 15 пациентов, (83,3 %) выявлены III–IV стадия с регионарными метастазами в лимфоузлы и мягкие ткани (у 13 пациентов) и генерализацией опухолевого процесса у двух [78].

Важно отметить, что среди больных беспигментной меланомой преобладали женщины (72,2 %) и акральная локализация опухоли регистрировалась в 2 раза чаще (22,2 %), чем в целом среди всех больных с МК (10,5 %).

Наиболее часто ошибки в диагностике меланомы совершаются при акральных лентицинозных меланоммах (АЛМ) (рис. 1.6.10). Частота встречаемости АЛМ составляет 6–12 %. При подногтевых локализациях меланомы частота врачебных ошибок составляет от 25 до 60 %. Среди больных с АЛМ преобладают женщины (76 %) среднего возраста (48,3 года), опухоли чаще локализуются в области стоп (74 %), из них 22 % составляют подногтевые меланомы (рис. 1.6.11) и в абсолютном большинстве случаев развиваются *de novo* [66; 75–78].

И. В. Селюжицкий и соавторы [66] за 15 лет наблюдали 18 пациентов с подногтевой меланомой, что составило 2,5 % от всех больных с МК. Во всех случаях отмечалось поражение I пальца кистей и стоп, последних – в 2 раза чаще. При этом предшествующая механическая травма далеко не во всех случаях была провоцирующим фактором развития меланомы. Сроки от появления первых симптомов заболевания до госпитализации в специализированное (онкологическое) лечебное учреждение составляли от 2 месяцев до 5 лет (чаще 1–2 года). До госпитализации больные наблюдали и лечили в амбулаторных условиях дерматовенерологи и хирурги, где пациентам по поводу предполагаемого микоза, паронихии, вросшего ногтя, панариция, подногтевой гематомы проводили антимикробное или антимикотическое лечение. После безуспешной консервативной терапии у 14 больных была удалена ногтевая пластинка без последующего цитологического исследования тканей ногтевого ложа, причем у 3 из них эта операция была выполнена в педикюрном кабинете. В большинстве случаев больные были направлены к онкологу с запущенной клинической картиной, из них 4 – по поводу увеличения регионарных лимфатических узлов.

Подногтевая меланомы на начальных этапах развития обычно проявляется подногтевым

пятном темного цвета или продольными полосами коричневого или темно-синего цвета, в дальнейшем по ходу полос на ногтевой пластинке появляются трещины с последующим разрушением ногтевой пластинки вплоть до полного ее отторжения, быстрым ростом грануляций на ее месте, иногда грибовидной формы, синевато-черного цвета с инфильтрацией подлежащих и окружающих тканей. В дальнейшем наблюдается увеличение регионарных лимфоузлов.

Г. Т. Кудрявцева и соавторы [75] наблюдали 13 пациентов с подногтевой меланомой, из которых у 10 больных к началу лечения была развернутая стадия заболевания, в анамнезе 1–2 ошибочных диагноза и не проведено ни одного морфологического исследования.

Другие авторы [68] также отмечают, что подногтевые варианты в начальной стадии опухолевого процесса клинически выглядят как меланонихия. Во всех наблюдаемых ими случаях подногтевых меланом имел место частичный или полный лизис ногтевого матрикса, в 76 % имелись экзофитные, бугристые разрастания, в каждом втором случае поражения носили амеланотический характер.

По нашим наблюдениям, акральная меланома встречается у 10,5 % больных. Клинически беспигментные меланомы подошв нередко проходили под различными «клиническими» масками: очаговых гиперкератозов (сухих мозолей, подошвенных бородавок).

Приводим клиническое наблюдение:

Больной Б., 52 лет. An. morbi: считает себя больным в течение 2 лет, когда появилась «сухая мозоль» на подошвенной поверхности правой стопы в проекции II–III плюсневых костей. Периодически лечился у дерматолога, применял кератолитические пластыри, мази, горячие ванны для ног, срезал распаренную «мозоль». В дальнейшем в этой области появилось темное пятно, которое стало периодически кровоточить, через 7–8 месяцев развился отек стопы и нижней трети голени, сопровождающийся общим повышением температуры. Обратился к хирургу. Диагностировано «рожистое воспаление», назначено лечение антибиотиками, локально – УФ-облучение. Через 3 месяца заметил увеличение паховых лимфоузлов справа. Только после этого с подозрением на онкопатологию был направлен в онкологический диспансер.

Status localis: На подошвенной поверхности правой стопы в проекции II и III плюсневых костей экзофитное новообразование с багрово-сероватой кровоточащей язвой размером до 2 см. Правая стопа отечна, кожа гиперемирована. В правой паховой области пальпируется несколько увеличенных лимфоузлов размером от 0,5 до 2,5 см, болезненных, смещаемых.

Проведено хирургическое иссечение опухоли и операция Дюкена.

Результат послеоперационного патоморфологического исследования: в коже – изъязвившаяся эпителиоидноклеточная меланома, III стадия инвазии по Breslow. Метастазы в 3 паховых лимфоузлах, в кожном лоскуте бедра и брюшной стенки с их полным замещением опухолевой тканью. Назначена полихимиотерапия.

Причиной ошибок в диагностике АЛМ и дальнейшей неправильной тактики лечения может быть и сочетание АЛМ с другими заболеваниями кожи, локализующимися в области стоп [77]. Поэтому дерматологи, фиксируя внимание на более привычной для них патологии кожи (очаговом гиперкератозе стоп, микозе, онихомикозе, хронической гиперкератотической экземе, кератодермии), не придают значения имеющимся пигментным новообразованиям.

Довольно часто (до 25,0 % случаев) на амбулаторных этапах диагностики АЛМ ошибочно принимается за пиогенную гранулему (рис. 1.6.36). Это доброкачественное сосудистое новообразование кожи, возникающие чаще именно на акральных участках, как правило, после травмы на клинически неизменной коже в процессе эволюции может изменить свой типичный красновато-вишневый цвет и приобрести фиолетово-синий и даже интенсивный темно-коричневый оттенок. При этом кровоточивость новообразования, появление вследствие этого на его поверхности геморрагических корок, присоединение вторичной инфекции и обусловленное этим наличие признаков воспаления действительно создают значительные объективные трудности для визуальной дифференциальной диагностики. Поэтому в случаях отсутствия надежных дифференциально-диагностических клинических критериев единственно правильным тактическим решением врача, не владеющего методом дерматоскопии, является направление больного к специалисту-дерматовенерологу для проведения дерматоскопического исследования либо в онкологическое учреждение, где в зависимости от конкретной клинической ситуации будет проведено дополнительные диагностическое обследование с целью верификации диагноза.

Приводим клиническое наблюдение:

Больная Ш., 30 лет. An. morbi: считает себя больной с момента, когда на тыльной поверхности V пальца левой стопы после механической травмы появился узелок розоватого цвета, который в течение последующих 6 мес. стал быстро увеличиваться в размерах. Обратилась к дерматологу. Диагностирована пиогенная гранулема. Направлена к хирургу по месту

жительства, где под местной анестезией проведено хирургическое иссечение новообразования без последующего гистологического исследования. Через 2 месяца вновь заметила рост «узелка». Хирургом проведена лазерная деструкция, после чего начался быстрый рост новообразования, в связи с чем больная направлена в онкологический центр.

Status localis: на коже тыльной поверхности основной фаланги V пальца левой стопы опухолевидное образование ярко-розового (!) цвета, размером 1,0 x 0,5 x 1,5 см, плотно-эластической консистенции, кожа вокруг не изменена. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Предварительный диагноз: пиогенная гранулема? Беспигментная меланома? С диагностической целью проведена ампутация V пальца левой стопы.

Результат патоморфологического исследования послеоперационного материала: беспигментная меланома, IV уровень инвазии по Breslow (pT₃N₀M₀).

Как правило, ошибки в диагностике меланомы допускаются и при таких локализациях, как область промежности, ануса, больших и малых половых губ, влагалища, где МН, на фоне которых развивается меланома, в большинстве случаев являются пограничными, т. е. меланомоопасными.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение:

Больная Д., 44 лет. *An. morbi:* считает себя больной с момента, когда обнаружила «узлы» в области ануса. Одновременно заметила появление новых темных «родинок» на теле, которых раньше не было. Обратилась к проктологу. Поставлен диагноз «геморрой». Был проведен курс противовоспалительной терапии. В связи с незначительным эффектом проведено хирургическое иссечение «геморроидальных» узлов. После проведенного патоморфологического исследования удаленных узлов была направлена в онкологический центр с диагнозом: меланома перианальной области, метастазы в паховые лимфоузлы справа. Выполнена операция Дюкена. Из анамнеза жизни заслуживали внимания: отягощенная наследственность по онкологии (у матери – рак яичника); из данных клинического обследования – фибромиома матки. Пролiferативная мастопатия с дисплазией эпителия I-II степени.

Следует заметить, что в процессе обследования больная была проконсультирована и дерматовенерологом (для исключения специфического, т. е. обусловленного заболеванием, передаваемыми половым путем, характера высыпаний в области ануса).

В клинической практике в ряде случаев меланому приходится дифференцировать с

пигментной разновидностью базалиомы кожи (рис. 1.6.18; 1.6.35), которая также может быть различных оттенков коричневого цвета. При этом особые трудности в клинической дифференциальной диагностике возникают при изъязвлении пигментных разновидностей базалиомы. В этих случаях окончательный диагноз ставится только на основании патоморфологического исследования.

Нередко пациентам с МК ставится диагноз себорейного кератоза, особенно при выраженной пигментации этой доброкачественной эпителиальной опухоли, которая на поздних этапах ее развития приобретает интенсивный темно-коричневый или черный цвет (рис. 1.6.34). При этом игнорируются данные анамнеза о первоначальном виде новообразования, которое при себорейном кератозе, в отличие от меланомы, проявляется желтым или желто-коричневым пятном, покрытым жирными, легко снимающимися чешуйками, степень наслоения которых в процессе эволюции создает различной плотности поверхность, испещренную бороздками. Важным клиническим диагностическим признаком является, как правило, множественный характер подобного рода новообразований, наиболее часто локализующихся на закрытых участках туловища, хотя не исключено появление на волосистой части головы, лице (особенно коже лба, височных областей), боковых поверхностях шеи. В подавляющем большинстве случаев себорейный кератоз встречается у лиц старше 50 лет.

Довольно распространенной клинической ошибкой является неправильная клиническая интерпретация дерматологами Гало-невуса (рис. 1.6.49; 1.6.50). Нередко дерматологи принимают Гало-невус за меланому, при множественных Гало-невусах – за витилиго.

Гало-невус представляет собой доброкачественный приобретенный МН, окруженный зоной депигментированной кожи. Как правило, встречается у детей и лиц молодого возраста, с преимущественной локализацией на коже туловища, может располагаться на коже верхних конечностей. Клинически представляет собой незначительно возвышающийся над уровнем кожи узелок коричневого цвета, иногда с красноватым (вишневым) оттенком, размером обычно 3–5 мм в диаметре. Характерно, что размеры зоны депигментации в 2–3 раза превышают диаметр самого невуса. Этот признак, а также более выраженная (витилигоподобная) перифокальная депигментация отличают Гало-невус от МК, при которой перифокально может наблюдаться узкая «бледная» зона анемии. С возрастом происходит спонтанная инволюция Гало-невуса.

Иногда меланому ошибочно принимают за «пигментированную фибропапиллomu».

Приводим клиническое наблюдение:

Больной К., 67 лет. An. morbi: около 4 лет назад заметил рост существовавшей ранее «пигментной фибропапиллommy» на коже в области левой лопатки. Этот диагноз был поставлен дерматологом, к которому больной обращался при появлении начальных признаков новообразования. После случайной травмы новообразования появилось воспаление, а в дальнейшем изъязвление в центре очага. Обратился к хирургу по месту жительства. Клинический диагноз: фурункул спины? В хирургическом отделении проведено иссечение новообразования с последующим патоморфологическим исследованием. Диагноз: изъязвившаяся МК спины, эпителиоидный вариант с инфильтрацией всей толщины дермы (5-й уровень инвазии по Кларку) с высокой степенью митотической активности. Клинический диагноз: МК спины $pT_3N_0M_0$.

Направлен в онкологический центр, где проведено иссечение опухоли кожи спины и подмышечная лимфаденэктомия слева. Через 1 месяц рядом с послеоперационным рубцом появилось опухолевидное образование в подкожной клетчатке, размером 6 x 5 см, смещаемое, кожа над ним не изменена.

Диагноз: метастазы МК в клетчатку левой лопаточной области. Проведена R-скопия легких. Выявлены множественные метастазы в паренхиме правого легкого размером до 1,5 см в диаметре.

В связи с генерализацией процесса больной выписан для симптоматической терапии под наблюдение районного онколога.

Рассматривая проблему ошибок в диагностике МК, следует отметить, что гипердиагностика также встречается довольно часто, но она не влечет столь трагических последствий, как гиподиагностика, которая всегда связана с ухудшением прогноза течения заболевания и риском для жизни больного.

Ошибки в клинической диагностике рака кожи

Экспертный анализ ошибок в клинической диагностике БКР и ПКР кожи показал, что часто на этапе визуальной клинической диагностики наряду с вышеуказанными субъективными причинами они могут быть обусловлены объективными факторами:

- наличием «маскирующей» фоновой или «отвлекающей» сопутствующей кожной патологии;
- нетипичной локализацией новообразования;
- сложностью визуальной дифференциальной диагностики некоторых клинических форм БКР.

Анализ диагностического маршрута 3730 пациентов с БКР кожи показал, что 20,3 % лечились в течение 6 лет самостоятельно, 40,3 % обратились к дерматовенерологу и без предварительной цитологической и гистологической диагностики лечились у него без эффекта, и к началу лечения у онколога имели первичную опухоль 2 см и более [79].

Многие дерматологи длительное время принимают экзофитные опухолевидные изменения эпидермиса, по поводу которых обращаются больные, за доброкачественные новообразования (папилломы, бородавки, себорейный кератоз), и лишь появление на их поверхности эрозивно-язвенных дефектов и кровоточивости в той или иной степени вызывает онкологическую настороженность.

Между тем, в случае появления растущего экзофитного новообразования на коже следует иметь в виду, как минимум, три возможных клинических ситуации:

- доброкачественное новообразование кожи;
- малигнизацию предшествующего доброкачественного эпителиального новообразования;
- первичный злокачественный опухолевый рост.

Проведенный методом очного интервью анализ уровня дерматоонкологических знаний у дерматовенерологов и косметологов, проходивших последипломную подготовку и повышение квалификации в УрНИИДВии, свидетельствует о том, что клинические проявления БКР кожи нередко ассоциируются у дерматологов лишь с одним, так называемым классическим и наиболее часто встречающимся вариантом, т. е. с солитарным экзофитным новообразованием (узелковая, нодулярная форма), локализованном на лице у лиц пожилого и старческого возраста.

Между тем, анализ данных современной литературы [9; 25] и результаты собственных клинико-эпидемиологических исследований [72; 78] свидетельствуют о том, что в 17–25 % случаев БКР имеет множественный характер (2–3 и более очагов), в 15–30 % локализуется на туловище и конечностях (рис. 1.7.1; 1.7.2, 1.7.3); в 10–15 % регистрируется у лиц в возрасте до 50 лет. Помимо наиболее часто (60–75 %) встречающейся нодулярной формы, в 10–20 % случаев встречается поверхностная форма БКР, в том числе ее пигментный вариант (рис. 1.6.18), и у 1–3 % больных – склеродермоподобная форма (рис. 1.7.4).

Именно при последних двух клинических формах, а также в случаях первично-множественного БКР кожи наиболее часто совершаются диагностические ошибки на этапе визуальной клинической диагностики.



Рис. 1.7.1. Больной П., 80 лет. Гигантская базалиома кожи спины, поверхностная форма с изъязвлением (давность процесса более 25 лет)



Рис. 1.7.2. Базальноклеточный рак кожи живота, поверхностная форма с начавшимся изъязвлением



Рис. 1.7.3. Первично-множественный синхронно-метахронный базальноклеточный рак на фоне выраженного фотоповреждения кожи



Рис. 1.7.4. Базальноклеточный рак кожи, склеродермоподобная форма

Экспертный анализ первичной медицинской документации показал, что больные с поверхностной формой базалиомы длительное время наблюдаются у дерматолога, нередко без уточненного нозологического диагноза. Первичный опухолевый очаг расценивался как «себореид», «лихеноидный элемент», «печеночное пятно» (особенно часто такой «диагноз» фигурировал у больных с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы), сецильный кератоз либо ошибочно трактовался как очаговая стрепто-стафилодермия, очаг микробной экземы, первичная манифестация псориаза (при выраженном наслоении чешуек) или красная волчанка, кольцевидная гранулема, склератрофический лишай (при атрофии в центре). В ряде случаев у больных при наличии первично-множественных очагов ПКР кожи при имеющейся сопутствующей эндокринной патологии, в частности сахарном диабете, опухолевые очаги первоначально расценивались как липоидный некробиоз, т. е. кожные проявления, обусловленные сахарным диабетом.

Действительно, в определенных случаях поверхностная форма БКР кожи клинически может имитировать липоидный некробиоз, который характеризуется наличием пятнистых или бляшечных очагов округлой или овальной формы розово-желтоватого или розово-синюшного цвета, также склонных к периферическому росту с формированием центральной зоны атрофии восковидно-желтоватой окраски с телеангиэктазиями, перифокально-узким плотноватой консистенции эритематозно- или буровато-синюшным валиком. Но для липоидного некробиоза, в отличие от БКР, характерны выраженные субъективные ощущения: зуд, предшествующий появлению высыпаний и сопутствующий им, при изъязвлении: болезненность, преимущественная (типичная) локализация очагов на передней поверхности голени (хотя не исключено появление высыпаний на коже бедер, туловища, верхних конечностей).

В качестве иллюстрации клинических ошибок при диагностике БКР кожи приводим 2 случая с нетипичной локализацией опухолевого очага:

Больная Л., 66 лет. *An. morbi*: считает себя больной в течение 2 лет, когда заметила появление язвочки на коже правой голени. Самостоятельно, а затем по назначению дерматолога в течение 6 месяцев без установленного диагноза лечилась различными наружными средствами без эффекта. Обратилась к хирургу, который расценил процесс как трофическую язву на фоне трофических нарушений, обусловленных варикозным симптомокомплексом. В течение 1,5 лет лечилась у хирурга без эффекта. Язва увеличилась в размерах, стала кровоточить. Направлена к онкологу.

Status localis: на коже задней поверхности нижней трети правой голени на фоне ангиотрофических нарушений имеется экзофитное новообразование размером 1,5 x 2 см с изъязвлением в центре и перифокальной гиперемией. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

Проведено хирургическое иссечение опухоли. Послеоперационное патогистологическое исследование: смешанная базалиома.

Больная С., 71 год. *An. morbi*: Обратилась с жалобами на появление в крестцовой области (!) болезненного опухолевидного образования, мокнущего, кровоточащего. Считает себя больной в течение 12 лет с момента появления синеватого цвета пятна (приблизительно с однокопеечную монету) в указанной области. Беспокоил зуд. Обратилась к дерматологу по месту жительства. Со слов больной дополнительное обследование и лечение не проводились, т. к. изменение кожи было расценено как возрастная дисхромия. Постепенно пятно стало увеличиваться в размерах, на его поверхности появились папилломатозные разрастания, незаживающая трещина с сукровичным отделяемым, в дальнейшем – изъязвление. Обратилась к районному онкологу. Диагноз: травмированная папиллома кожи. Произведена биопсия и одновременная электрокоагуляция новообразования. Результат патогистологического исследования биоптата: плоскоклеточный ороговевающий рак. Направлена в областной онкологический центр для хирургического лечения. При поступлении *status localis*: на коже крестцовой области, ближе к межгодичной складке, опухолевидное образование округлой формы до 1,5 см в диаметре, выступающее над поверхностью кожи на 0,5 см с изъязвлением и некрозом в центре. Вокруг опухоли – пятно серовато-синего цвета диаметром до 3 см. Опухоль несмещаемая, безболезненна.

Проведено широкое хирургическое иссечение опухоли. Результат послеоперационного патогистологического исследования: солидная базалиома.

Из анамнеза заслуживало особого внимания: отягощенная наследственность по онкологии (бабушка умерла в 42 года от рака матки, мать в 48 лет – от рака печени).

В литературе описаны случаи редкой локализации поверхностной формы базалиомы в генитальной области у женщины в области левой большой половой губы и у мужчины на коже лобковой области, возникшей после механической травмы.

Поздняя диагностика может приводить к развитию гигантских форм БКР кожи (рис. 1.7.1; 1.7.5; 1.7.6).



Рис. 1.7.5. Гигантская нодулярная базалиома с изъязвлением



Рис. 1.7.6. Больной Б., 36 лет. Гигантская базалиома волосистой части головы

Гигантские базалиомы, как правило, являются результатом многолетнего течения опухолевого процесса и выявляются при поздней обращаемости больных: через 10–20 и даже 30 лет после возникновения [20; 21; 80; 81]. В большинстве случаев (66–97 %) диаметр базалиомы не превышает 2 см, что соответствует стадии T₁N₀M₀ [9; 10]. В соответствии с регистром Американского онкологического общества гигантской базалиомой следует считать опухоль размером более 5 см [82]. Клинически гигантская базалиома чаще всего представлена поверхностной формой или ее саморубцующейся разновидностью, может достигать диаметра 30 см и более и локализуется обычно на туловище или волосистой части головы [80; 81; 83; 84]. Реже гигантская базалиома клинически представлена язвенной формой и, в случае локализации на волосистой части головы, может разрушать подлежащие мягкие ткани и кости черепа. А. Н. Хлебникова и соавторы [80] наблюдали 20 клинических случаев развития гигантской базалиомы. Средний возраст больных составил 62,6 лет, длительность заболевания варьировала от 2 до 30 лет (в среднем 11,6±2,1), у половины больных (50 %) была язвенная форма, у 40 % – поверхностная, в том числе саморубцующаяся, в 10 % случаев – нодулярная.

В связи с тем, что базалиома кожи составляет наибольший удельный вес в структуре эпителиальных ЗНО кожи (в различных регионах от 65 до 95 %), характеризуется сравнительно благоприятным течением и прогнозом, а также ее объединение в статистических отчетных формах в одну рубрику с ПКР сформировало у дерматологов и врачей других специальностей ложное представление о низкой степени злокачественности всего рака кожи, что снижает онкологическую настороженность в отношении к ПКР. Косвенным доказательством последнего является тот факт, что удельный вес активно выявленных больных с ПКР, по нашим данным, составляет лишь 2,0 %.

Поздней диагностике ПКР способствует и малая осведомленность специалистов о клинической роли и эпидемиологическом значении тех или иных предраковых состояний и фоновых поражений кожи. В силу этого многие специалисты ориентируются в основном на хорошо известные им так называемые облигатные предраки, не придавая должного значения (в плане возможной злокачественной трансформации) факультативным предопухолевым патологическим изменениям кожи.

Между тем ПКР кожи является инвазивной метастазирующей опухолью, степень злокачественности ее может быть различной и зависит от соотношения дифференцированных и незрелых клеток, выраженности атипии, глубины

инвазии, потенциальной возможности метастазирования. Кроме того, клиническое течение и прогноз ПКР во многом зависят от предопухолевого фона, на котором развился злокачественный процесс.

Проведенные в УрНИИДВиИ исследования свидетельствуют о небольшой эпидемиологической значимости облигатных предраков кожи в развитии ПКР (1,1 %) и о высокой эпидемиологической роли факультативных, особенно рубцовых, изменений кожи в качестве предопухолевого фона [4; 72]. Результаты исследования показали, что в 77,4 % случаев ПКР кожи, возникший из рубцовой ткани, диагностируется в запущенных стадиях. Это является причиной высокого удельного веса (54,8 %) функционально неблагоприятного исхода лечения больных в течение первого года после установления диагноза (рис. 1.7.7; 1.7.8).

С целью установления причин поздней диагностики ПКР, возникшего на рубцах, мы провели анализ тактики поведения больных и их диагностического маршрута в зависимости от характера и динамики клинических симптомов, предшествующих установлению диагноза [4; 72]. Результаты анализа свидетельствуют о том, что при появлении начальных (неопределенных) признаков «активизации» рубца (парестезий,



Рис. 1.7.7. Больная, 46 лет. Гигантский рубцовый плоскоклеточный рак кожи спины, развившийся на фоне послеожоговых рубцов



Рис. 1.7.8. Плоскоклеточный рак кожи спины на послеожоговых рубцах

зуда, очагов шелушения) ни один из пациентов не обратился за врачебной помощью. При нарастании клинической симптоматики (появлении очагового четкообразного уплотнения или общей припухлости рубца, его умеренной болезненности) за медицинской помощью к врачам различных специальностей обратились лишь 12,9 % больных. Из остальных 87,1 % пациентов 9,7 % лечились самостоятельно (примочки, компрессы, уринотерапия и др.), 77,4 % не предпринимали никаких активных действий (в плане диагностики и лечения). Даже при появлении угрожаемых (вероятных) признаков «активизации» рубца (появление и прогрессирующий периферический рост эрозий, трещин на его поверхности, незаживающих и резистентных к проводимой терапии) лишь 48,4 % обратились за медицинской помощью к врачам различных специальностей, преимущественно к хирургам (16,1 %), дерматологам (16,1 %), в единичных случаях к онкологу (6,5 %), отоларингологу (6,5 %) и окулисту (3,2 %).

Таким образом, из 48,4 % больных, имевших «вероятные» признаки малигнизации рубца, 41,9 % находились на лечении у врачей «неонкологических» специальностей, получая разнообразную местную терапию (противовоспалительные, антибактериальные, регенерирующие наружные средства, физиолечение). При этом появление изменений в области рубца наиболее часто расценивалось врачами «неонкологических» специальностей как посттравматическое воспаление, следствие

трофических нарушений (трофические язвы). До появления явных (поздних) клинических симптомов, свидетельствующих о злокачественной трансформации рубца (формирование кровотокающей секреторирующей язвы с плотными подрытыми краями или экзофитных папилломатозных разрастаний на его поверхности), за онкологической помощью обратились лишь 6,4 % пациентов. Остальные 93,6 % больных обратились к онкологу, имея уже поздние клинические признаки малигнизации рубца, из них 71,0 % – по направлению врачей других специальностей, 22,6 % – самостоятельно.

Для иллюстрации типичных ошибок в диагностике ПКР кожи, возникшего на рубцах, приводим 2 клинических наблюдения:

Больной П., 59 лет. An. morbi: обратился с жалобами на появление язвы на коже правого колена. Язва появилась несколько лет назад после термического ожога, по поводу которого после некрэктомии неоднократно проводилась кожная аутопластика. Появление эрозивно-язвенного дефекта на фоне рубцов все годы расценивалось как результат трофических нарушений. Наблюдался у хирурга и дерматолога. Под влиянием наружной терапии с использованием антибактериальных и регенерирующих средств, со слов пациента, периодически язва полностью рубцевалась, но затем «открывалась» вновь. В течение последнего года отмечает быстрый рост язвы. По этому поводу дважды в течение последующих 6 мес. лечился в хирургическом отделении районной больницы. Ввиду отсутствия эффекта

заподозрен рак кожи, и больной направлен в областную онкологический центр.

Status localis (при поступлении): на коже передней поверхности верхней трети правой голени и правого коленного сустава на фоне рубцовой атрофии большая язва размером 10 x 8 см с подрытыми краями, гнойно-некротическим налетом, зловонным запахом. Коленный сустав деформирован. В правой паховой области пальпируются лимфоузлы размером 3 x 3 см, плотные, подвижные, безболезненные.

Диагноз: остеомиелит правого бедра и надколенника? Гнойный гонит с паховым лимфаденитом? Рак кожи на фоне хронического воспалительного процесса? Проведено цитологическое исследование мазков-отпечатков. Заключение: плоскоклеточный рак кожи? Направлен на лечение в хирургическое отделение онкоцентра, где больному проведена ампутация правого бедра на уровне средней трети и операция Дюкена. Результат послеоперационного патогистологического исследования: плоскоклеточный ороговевающий рак кожи на фоне рубцовой атрофии с прорастанием в подкожную жировую клетчатку. Опухоль разрушает костную ткань. Метастазы в паховые лимфоузлы справа $pT_3N_1M_0$ (III ст.).

Через 8 мес. в процессе дальнейшего диспансерного наблюдения больному проведена R-графия легких и томография средостения. Заключение: множественные метастазы в лимфоузлы средостения и паренхиме легких.

Больная К., 52 лет. *An. morbi*: в детском возрасте на месте прививки в области правого плеча появился фурункул, заживший с образованием келоидного рубца, с целью удаления которого в возрасте 12–13 лет проведена рентгенотерапия, осложнившаяся лучевым дерматитом, с последующим формированием еще более обширного келоида. В течение последнего года в области рубца появилась язва. Наблюдалась у дерматолога, который расценил кожный процесс как «язвенную пиодермию на фоне трофических нарушений». Лечилась различными наружными средствами с антибактериальным и регенерирующим действием. Лишь через 8,5 месяцев в связи с полным отсутствием эффекта и прогрессированием процесса больная была направлена на консультацию в областную онкологический центр.

Status localis: на коже наружной поверхности средней трети правого плеча на фоне келоидного рубца язва с неровными подрытыми краями, размером 3 x 4 см в наибольшем измерении, с обильным гнойно-некротическим отделяемым. Периферические узлы не увеличены. Проведено цитологическое исследование мазка-отпечатка. Заключение: плоскоклеточный рак кожи. Проведено широкое хирургическое иссечение

опухоли кожи правого плеча. Результат послеоперационного патоморфологического исследования: плоскоклеточный ороговевающий рак с изъязвлением и выраженным воспалением.

Клинический диагноз: плоскоклеточный рак кожи правого плеча на фоне келоидного рубца ($pT_3N_0M_0$).

Через 6 мес. в процессе диспансерного наблюдения у больной выявлены метастазы в подмышечные лимфоузлы справа, произведена подключично-подмышечно-подлопаточная лимфаденэктомия. В последующие 6 мес. у больной на R-грамме правого плеча выявлены деструктивные изменения в средней трети диафиза правой плечевой кости протяженностью около 10 см. Назначена дистанционная гамматерапия в СОД – 40 Гр и симптоматическое лечение.

Учитывая большое эпидемиологическое значение рубцов в структуре предопухолевого фона для развития ПКР кожи, высокий удельный вес больных с запущенными стадиями опухолевого процесса, трудоспособный возраст более чем половины больных, а также большую распространенность послеожоговых рубцов среди рабочих некоторых производств, предлагаем использовать определенный алгоритм тактики врача для раннего выявления первых признаков малигнизации и профилактики развития рака кожи на фоне рубцовой ткани.

Алгоритм предполагает дифференцировать начальные (неопределенные), сигнальные (настораживающие), вероятные и очевидные клинические признаки активизации (возможной малигнизации) рубца, в соответствии с которыми проводится адекватная диагностическая и лечебная тактика врача [4; 72; 78].

Результаты анализа поведения больных в зависимости от характера и динамики клинических симптомов развития опухоли на рубце, предшествующих установлению диагноза, свидетельствуют о том, что даже при появлении угрожаемых признаков лишь каждый второй больной обращается за врачебной помощью. Поэтому необходимо включение в алгоритм тактики врача профилактического фрагмента, не менее значимого для ранней диагностики ПКР кожи, возникающего на рубце. Врачу любой специальности, визуально наблюдающему у пациента рубцовые изменения кожи, особенно послеожоговые, необходимо профилактически проинформировать пациента о возможности и факторах, провоцирующих злокачественную трансформацию рубца, клинических признаках его «активизации» с акцентом на начальные и настораживающие симптомы. Это ориентирует пациента, с одной стороны, на визуальный самоконтроль состояния рубца, а с другой – при появлении тех или иных клинических признаков – на своевременное обращение к врачу.

В заключение следует подчеркнуть, что систематический анализ причин позднего выявления ЗНО кожи, клинических и тактических ошибок врачей неонкологического профиля, их обсуждение на совместных с онкологами междисциплинарных врачебных конференциях и/или заседаниях научно-практических обществ будут способствовать формированию онкологической настороженности и более ранней диагностике злокачественных опухолей кожи.

плинарных врачебных конференциях и/или заседаниях научно-практических обществ будут способствовать формированию онкологической настороженности и более ранней диагностике злокачественных опухолей кожи.

1.8. ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

1.8.1. Общие принципы и методы диагностики ЗНО кожи

Уровни диагностики ЗНО кожи в клинической практике [86; 87]:

- ранняя диагностика – выявление ЗНО на стадии *in situ*, до распространения за пределы базальной мембраны;
- своевременная диагностика – обнаружение ЗНО на стадии T_{1-2} , N_0M_0 (небольшие размеры первичной опухоли и возможность радикального лечения);
- поздняя (несвоевременная) диагностика – обнаружение ЗНО на стадии T_{3-4} , с регионарными ($N_{1,2,3}$) или отдаленными (M_1) метастазами;
- запущенность (для опухолей визуальных локализаций, в том числе для злокачественных новообразований кожи, к запущенным относят III–IV стадии опухоли) [86].

Условия, необходимые для ранней и своевременной диагностики ЗНО кожи [4; 52; 86; 87]:

1. Онкологическая настороженность.
2. Тщательный анализ анамнестических факторов риска развития ЗНО кожи: генетических (отягощенная наследственность по онкологии), экологических, климатических (повышенный уровень УФ-радиации), профессиональных (контакт с химическими веществами канцерогенного и коканцерогенного действия, ионизирующей и техногенной УФ-радиацией), ятрогенных (прием иммуносупрессивных препаратов), поведенческих (посещение соляриев, недозированное УФ-облучение), предшествующая острая механическая травма кожи или ее хроническая травматизация.
3. Вопросы, которые важно задать пациенту с подозрением на ЗНО кожи:
 - продолжительность существования новообразования;
 - первоначальный вид (пятно, узелок, эрозия, язва) и цвет;
 - скорость роста новообразования;
 - изменение новообразования в течение последнего года (размера, формы, цвета, субъективных ощущений);

- Было ли аналогичное заболевание в прошлом;
 - к каким специалистам обращался ранее и какой был поставлен диагноз;
 - проводилось ли дополнительное обследование (дерматоскопия, биопсия);
 - предыдущее лечение и его эффективность;
 - проводилось ли самолечение (прижигание, срезание и т. д.) и его последствия (ускорение роста новообразования, изъязвление).
4. Визуальный осмотр всего кожного покрова и очага, подозрительного на ЗНО, при естественном освещении с использованием ручной лупы.
 5. Определение фототипа кожи.
 6. Пальпация подозрительного очага: определение консистенции новообразования, глубины залегания, болезненности, подвижности относительно подлежащих и соседних тканей.
 7. Пальпация регионарных лимфоузлов (определение их размера, формы, консистенции, подвижности, болезненности).

Специальные методы обследования:

1. Неинвазивные методы:

- 1.1. Дерматоскопия (эпилюминесцентная микроскопия).
- 1.2. Спектрофотометрический интрадермальный анализ (СИА-скопия).
- 1.3. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия [КЛСМ].

Среди неинвазивных методов обследования больных с новообразованиями кожи наиболее доступной является дерматоскопия, позволяющая без повреждения целостности кожи выявить дополнительные диагностические признаки злокачественных новообразований кожи, в том числе на ранних стадиях [5; 26; 46; 56; 57; 58; 74].

Согласно Порядку оказания медицинской помощи больным по профилям «дерматовенерология» и «косметология» дерматоскоп включен в перечень обязательного оборудования для оснащения рабочего места врача-дерматовенеролога и врача-косметолога.

Совпадение дерматоскопического результата и патоморфологического диагноза – на уровне 92,2 % [53].

Применение дерматоскопии позволяет проводить дифференциальную диагностику новообразований кожи, избегать ненужных удалений, выбрать метод удаления новообразования, определить тактику хирургического лечения (поверхностное удаление, снижающее риск развития патологических рубцов или широкое иссечение).

На новый уровень диагностической точности ЗНО кожи позволяет выйти метод теледерматоскопии ввиду его высокой информативности [26].

2. Инвазивные методы:

2.1. **Цитологическое исследование.** Эксфолиативная цитология – исследование мазков – отпечатков или соскоба с поверхности тканей при помощи скальпеля. Неэксфолиативная цитология – исследование клеток, аспирированных при пункции опухолей мягких тканей и лимфоузлов.

2.2. Биопсия:

– эксцизионная (иссечение всего новообразования);

– инцизионная (частичное иссечение новообразования);

– пункционная.

Биопсия и последующее патоморфологическое исследование биопсийного материала является одним из самых информативных методов диагностики новообразований кожи [8; 9; 13; 27; 32; 36; 53; 87; 88].

Методы исследования биопсийного материала: световая микроскопия, электронная микроскопия, ИФА.

При подозрении на рак кожи обязательно цитологическое исследование, а при его неинформативности – биопсия с последующим патоморфологическим исследованием биопсийного материала (гистопатология при базальноклеточной и плоскоклеточной карциноме изложены в разд. 1.4 и 1.5).

При подозрении на меланому биопсия опухоли под местной анестезией, пункция или соскоб с ее поверхности недопустимы. При наличии изъязвления на поверхности опухоли проводится цитологическое исследование мазка-отпечатка.

Окончательная верификация клинического диагноза ЗНО кожи является результатом интеграции и анализа совокупности данных анамнеза, клинических проявлений новообразования, его дерматоскопии и гистологического исследования.

Гистологические признаки меланомы кожи отличаются большим многообразием и могут представлять значительные трудности для патоморфолога их дифференциальной диагностики [8; 13; 32; 34; 36; 51].

Основные критерии: гетерогенная популяция клеток; наличие участков выраженного полиморфизма; высокая клеточность опухоли с тесным расположением клеток; наличие атипичных митозов, а также митозов в глубоких участках опухоли, выраженная воспалительная реакция.

При лентиго-меланоме: равномерные реактивные изменения эпидермиса в виде акантоза и утолщения. Меланоциты, как правило, атипичные, полиморфные, неправильной округлой формы, располагаются в один ряд вдоль базального слоя эпидермиса, с крупными гиперхромными ядрами и обильной оптической «пустой» цитоплазмой, местами проникающие в дерму и образующие в ней крупные гнезда.

При поверхностно-распространяющейся меланоме, характеризующейся радиальным характером роста, гистопатологическими признаками являются: крупные атипичные меланоциты, похожие на клетки Педжета, расположенные по всей толще эпидермиса поодиночке или гнездами (меланоцитарная дисплазия педжетоидного типа). Педжетоидные меланоциты достигают рогового слоя и являются патогномоничными для поверхностно распространяющейся меланомы. Это крупные округлые клетки с центрально расположенным округлым гиперхромным ядром и обильной цитоплазмой, в которой нередко видны равномерно распределенные гранулы меланина. Иногда в узлах встречаются веретенообразные и мелкие атипичные меланоциты.

Гистопатология узловой меланомы: опухоль берет начало на границе эпидермиса и дермы, откуда сразу начинается инвазия опухолевых клеток в дерму (вертикальный рост). Радиальный рост практически отсутствует, и внутриэпидермальный компонент опухоли представлен лишь небольшой группой клеток. Атипичных меланоцитов в эпидермисе нет. Могут присутствовать крупные эпителиоидные и веретенообразные клетки, мелкие атипичные меланоциты или их ассоциация.

Гистопатология при акральной меланоме: мелкопетлистый глубокий акантоз и наличие во всех слоях эпидермиса групповых скоплений атипичных меланоцитов. Выраженный гиперпаракератоз (обусловленный локализацией): между корнеоцитами – коричневые глыбки меланина. Значительная глубина проникновения в дерму акантолитических тяжей с опухолевыми меланоцитами.

Выделяют несколько клеточных вариантов меланомы: эпителиоидноклеточный, веретеноклеточный, невоклеточный (мелкоклеточный), смешанный.

При амеланотичной (беспигментной) меланоме в клетках опухоли даже при самой тщательной световой микроскопии нет никаких признаков пигмента меланина. Для верификации диагноза необходимы гистохими-

ческие окраски, выявляющие неокрашенные предшественники меланина (ДОПА-реакция, реакция Фонтана – Массона и др.) или иммуногистохимические исследования.

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания кожи специалистами неонкологического профиля (в том числе

дерматовенерологами, косметологами) согласно приказа Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 915-н больной направляется на консультацию в первичный онкологический кабинет или первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи [89].

1.8.2. Неинвазивные методы диагностики меланомы кожи

Дерматоскопическая диагностика

Многочисленные исследования показывают, что даже опытный дерматолог клинически может диагностировать меланому лишь в 60–70 % случаев [90; 91].

Поверхностная дерматоскопия (эпилюминесцентная микроскопия) может значительно увеличить точность дерматологических диагнозов в случае пигментных новообразований кожи, что нередко достаточно трудно сделать только клинически. С помощью дерматоскопии можно получить много информации, недоступной для невооруженного глаза. Дерматоскопия – это наиболее доступный неинвазивный инструментальный метод исследования кожи, предназначенный прежде всего для дифференциальной диагностики новообразований кожи [5; 26; 46; 56; 57; 58; 92–99]. Согласно Порядку оказания медицинской помощи населению РФ по профилю «дерматовенерология» и «косметология» дерматоскоп включен в стандарт оснащения рабочего места врача-дерматовенеролога и косметолога (приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. № 924-н [100], приказ Минздрава РФ от 18 апреля 2012 г. № 381н) [101].

Для проведения дерматоскопии используются различные типы дерматоскопов: неполяризованные (контактные или с масляной иммерсией – (Heine Delta 20, DermLite II fluid) и поляризованные дерматоскопы (DermLite II PRO HR).

Методика дерматоскопии. На кожу исследуемого новообразования наносится тонкий слой иммерсионного масла или гель, содержащий 70 % изопропилового спирта (для уменьшения отражения света от поверхности кожи). Для просмотра ногтевого валика лучше использовать ультразвуковой гель. Это позволяет более четко визуализировать различные (в том числе пигментные) структурные изменения в эпидермисе, дермо-эпидермальной области, ретикулярном слое дермы [26]. В ежедневной практике используется ручной дерматоскоп с 10- или 20-кратным увеличением.

Оценивая цвета и структурную сеть, можно дифференцировать меланоцитарные и немеланоцитарные новообразования (эпителиальные, сосудистые), доброкачественные и злокачественные.

В зависимости от глубины залегания пигмента (меланина) цвет новообразования при дерматоскопии может быть черным (если меланин расположен в поверхностных слоях эпидермиса); от коричневого до темно-коричневого (при локализации меланина в нижних слоях эпидермиса), а также серым, если меланин расположен в сосочковом слое дермы, и голубым – при расположении пигмента в ретикулярном слое дермы.

Области регресса пигмента выглядят белыми или бело-голубыми, видимые сосудистые новообразования – красными.

Наиболее важные структурные феномены, выявляемые методом дерматоскопии:

– **пигментная сеть** (сотоподобный узор пигментных линий). Наблюдается только в меланоцитарных новообразованиях. Для доброкачественных новообразований типична четкая, законченная сеть, для меланом – прерывистая, нечеткая, неправильная (рис. 1.8.2.1);

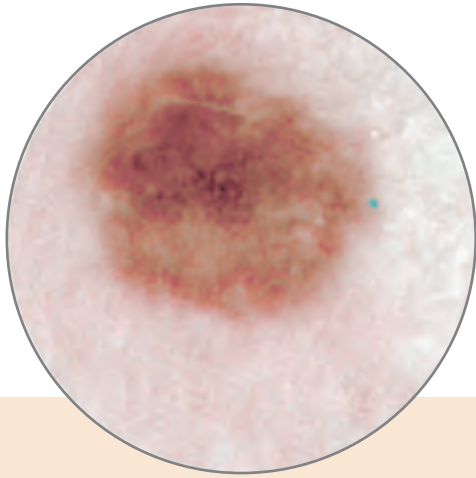
– **радиальные лучи** (ориентированные линейные структуры). Лучи являются признаком меланомы. Пигментированные лучики (от темно-коричневого до черного) гистологически представляют собой радиально ориентированные соединения интенсивно окрашенных меланоцитов различного размера. Четкие (правильные) лучи могут встречаться в случае невуса Спитц (рис. 1.8.2.2);

– **псевдоподии** (пальцеобразное распространение темного пигмента) (рис. 1.8.2.3);

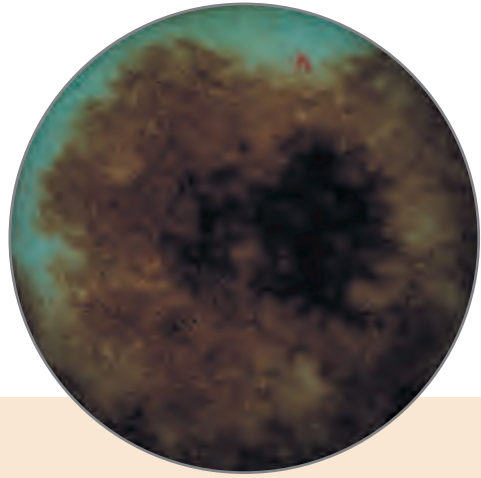
– **черные точки. Хорошо отграниченные черные точки 0,1 мм – признак злокачественности.** Хорошо видимы, так как это скопления меланоцитов и меланина, расположенных очень поверхностно в эпидермисе, практически в роговом слое (рис. 1.8.2.4);

– **коричневые глыбки.** Эти структуры больше 0,1 мм, светло- или темно-коричневые, хорошо отграниченные – это когда скопления меланоцитов находятся в более глубоких слоях эпидермиса и сосочковом слое дермы. Часто являются признаком внутридермального невуса (рис. 1.8.2.5);

– **серо-голубые области.** Этот признак регрессии типичен для поверхностно распространяющихся меланом (рис. 1.8.2.6).



а

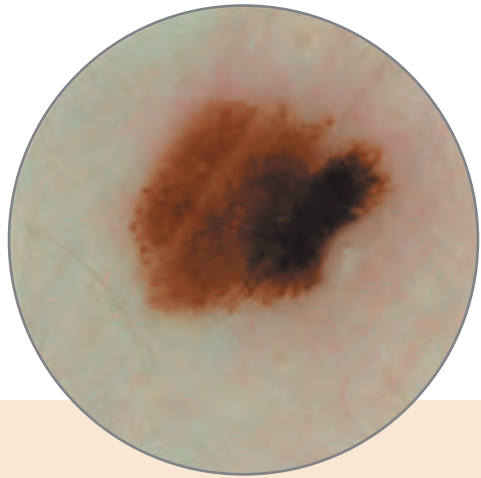


б

Рис. 1.8.2.1. Пигментная сеть:
а, б – дерматоскопические имиджи меланоцитарных невусов кожи

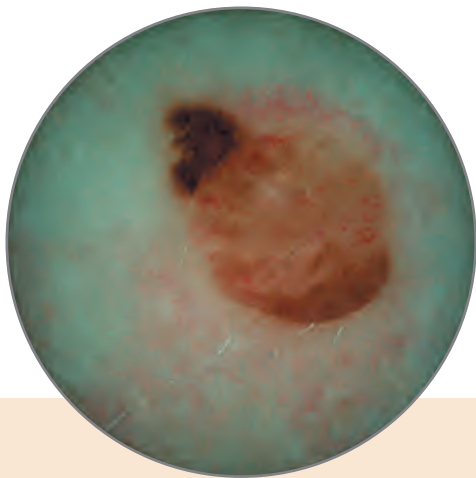


а

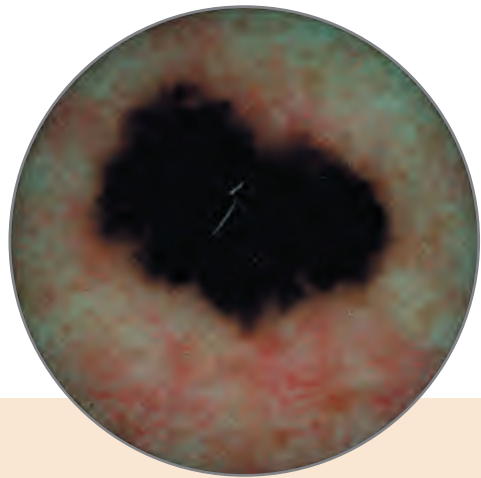


б

Рис. 1.8.2.2. Радиальные лучи:
а – дерматоскопический имидж меланоцитарного невуса кожи;
б – дерматоскопический имидж ранней меланомы

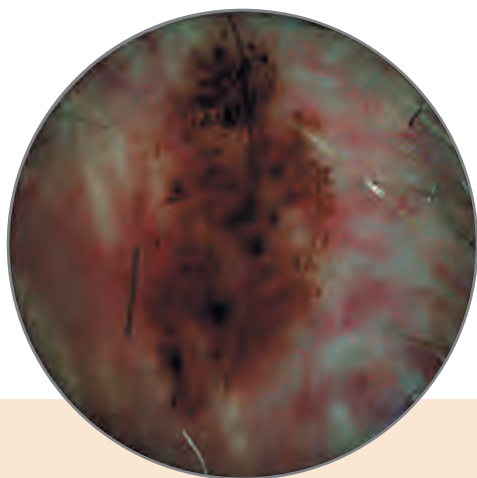


а

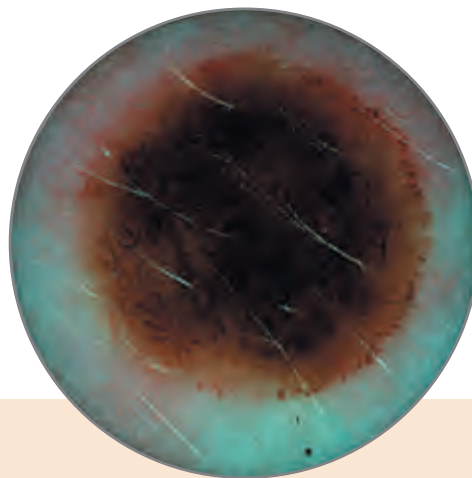


б

Рис. 1.8.2.3. Псевдоподии:
а, б – дерматоскопические имиджи меланомы кожи

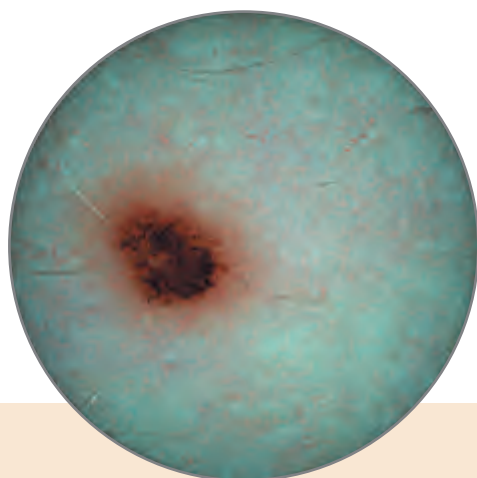


а

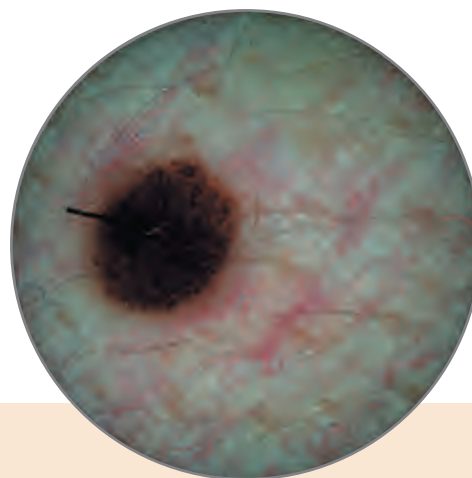


б

Рис. 1.8.2.4. Черные точки:
а – дерматоскопический имидж ранней меланомы;
б – дерматоскопический имидж меланоцитарного невуса кожи

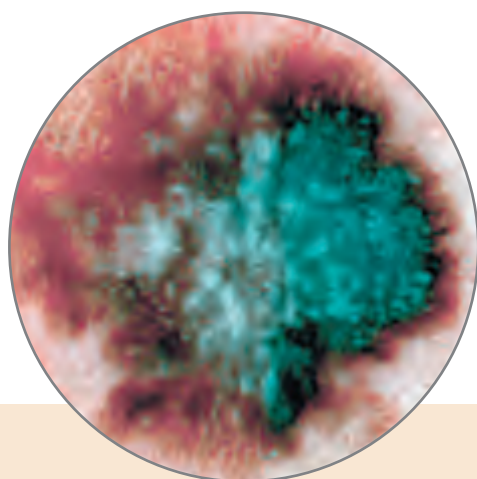


а



б

Рис. 1.8.2.5. Коричневые глыбки:
а, б – дерматоскопические имиджи меланоцитарных невусов кожи



а



б

Рис. 1.8.2.6. Серо-голубые области:
а – дерматоскопический имидж поверхностно распространяющейся меланомы кожи;
б – голубого невуса

Для более точной оценки визуально определяемой дерматоскопической картины меланоцитарного новообразования предлагается использовать ABCD-правило [92] с определением количественного коэффициента (суммы анализируемых дерматоскопических параметров). Оцениваются следующие параметры, каждому из которых дается количественная оценка (табл. 1.8.1):

А – асимметричность новообразования (цвета, контура, структурных компонентов). Устанавливается разделением образования двумя перпендикулярными линиями. Сравнивается правая половина с левой, верхняя с нижней. Если образование абсолютно симметрично – 0 баллов, если асимметрия в одной плоскости – 1, в двух – 2.

В – оцениваются границы образования, которое радиусами делится на восемь равных частей. Устанавливается количество сегментов, в которых у границы резко обрывается пигментная сеть. Счет может варьировать от 0 до 8.

С – вариабельность цвета новообразования. Каждый цвет получает по 1 баллу. Чем больше цветов в образовании, тем выше его злокачественный потенциал. Встречаются красный, белый, светло- и темно-коричневый, серо-синий и черный цвета. Максимально возможный счет – 6.

Д – оцениваются различные структурные компоненты: пигментная сеть, радиально ориентированные структуры, бесструктурные участки, пигментные глыбки (диаметром превосходящие 0,1 мм) и точки (менее 0,1 мм) различных цветов. Максимальный счет в этой части формулы – 5.

Таблица 1.8.1

Алгоритм дерматоскопической дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи с использованием количественных коэффициентов

Показатель	Описание показателя	Баллы	Коэффициент
А – асимметрия	Ни одной, по одной или двум осям	0–2	А x 1,3
В – граница	Четкое прерывание пигментной сети в сегментах	0–8	В x 0,1
С – цвет	Белый, красный, темно-коричневый, светло-коричневый, серо-синий, черный	1–6	С x 0,5
Д – структурные компоненты	Пигментная сеть, бесструктурные участки, пигментные глыбки, точки, радиальные лучи	1–5	Д x 0,5

Полученные данные включаются в простую математическую формулу для вычисления суммарного количественного коэффициента дерматоскопического счета (DC):

$$DC = (A \times 1,3) + (B \times 0,1) + (C \times 0,5) + (D \times 0,5).$$

Счет менее 4,75 свидетельствует о меланоцитарном доброкачественном образовании, от 4,75 до 5,45 – новообразование, как подозрительное на меланому, должно быть своевременно подвергнуто хирургической биопсии, от 5,45 и выше – злокачественная меланома (табл. 1.8.2).

Таблица 1.8.2

Интерпретация дерматоскопического счета

Значение дерматоскопического счета, баллов	Интерпретация
4,75 и меньше	Доброкачественное меланоцитарное новообразование
4,75–5,45	Меланоцитарное новообразование, подозрительное на меланому
5,45 и выше	Злокачественная меланома

Диагностическая точность данного количественного метода может быть улучшена при использовании дополнительного критерия (E) – информации пациента о морфологических изменениях новообразования: формы, размера, цвета, язвообразования и кровоточивости, при этом если новообразование появилось за последние годы, то это расценивается как изменение в размере [94].

ABCDE-счет подсчитывается путем прибавления коэффициента 1,2 к стандартному ABCD-счету для изменяющихся пигментных новообразований кожи и путем вычитания 0,8 – для неизменяющихся.

Дерматоскопический счет с использованием ABCDE-критериев составляет $3,42 \pm 0,43$, для атипичных МН $4,22 \pm 0,26$, для МК $7,47 \pm 0,12$. Различия показателей достоверны, $p < 0,001$.

В табл. 1.8.3 приведены собственные данные авторов [74].

Таблица 1.8.3

Сравнительная характеристика клинического и дерматоскопического метода диагностики меланомы кожи

Характеристика диагностических возможностей метода	Обследование невооруженным глазом, %	Дерматоскопия (ABCDE – диагностический счет), %
Специфичность*	65,9	90,1
Диагностическая точность**	77,3	93,5

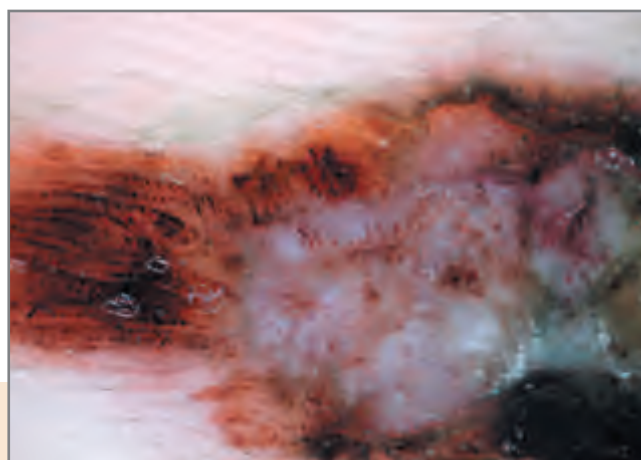
* Специфичность – отношение числа больных, у которых при использовании клинического и дерматологического метода диагноз был опровергнут, что в последующем подтверждено гистологическим методом, к общему числу больных с неподтвержденным диагнозом;

** Диагностическая точность – доля правильных результатов клинического и дерматологического теста в общем их количестве.

Применение дерматоскопии значительно облегчает процесс дифференциальной диагностики меланомы кожи от других часто встречающихся меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи (рис. 1.8.2.7– 1.8.2.23).



а



б

Рис. 1.8.2.7. Акральная лентиго-меланома: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



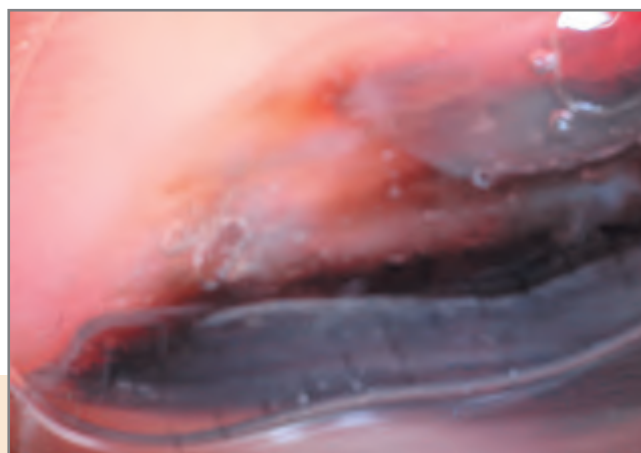
Рис. 1.8.2.8. Гемангиома, дерматоскопическое изображение



Рис. 1.8.2.9. Лентиго-меланома кожи плеча, дерматоскопическое изображение



а

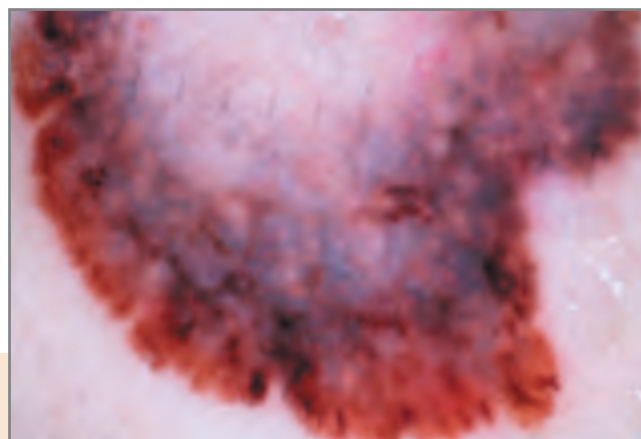


б

Рис. 1.8.2.10. Подногтевая меланома, клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а



б

Рис. 1.8.2.11. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи спины: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а

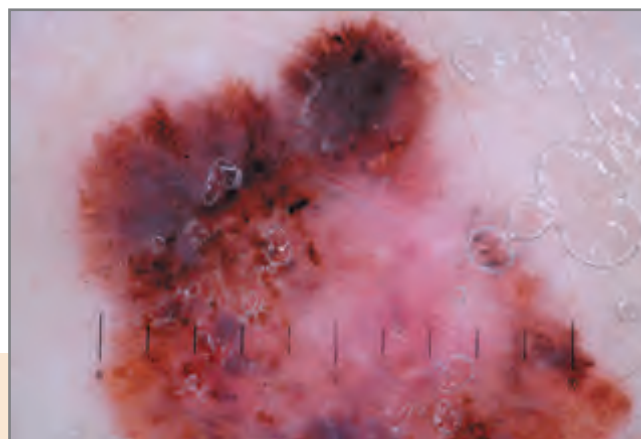


б

Рис. 1.8.2.12. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи туловища: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а

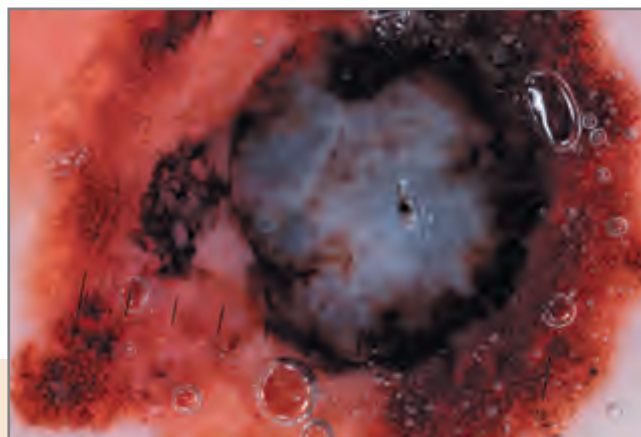


б

Рис. 1.8.2.13. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи плеча: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а



б

Рис. 1.8.2.14. Нодулярная меланома кожи спины на фоне меланоцитарного невуса: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения

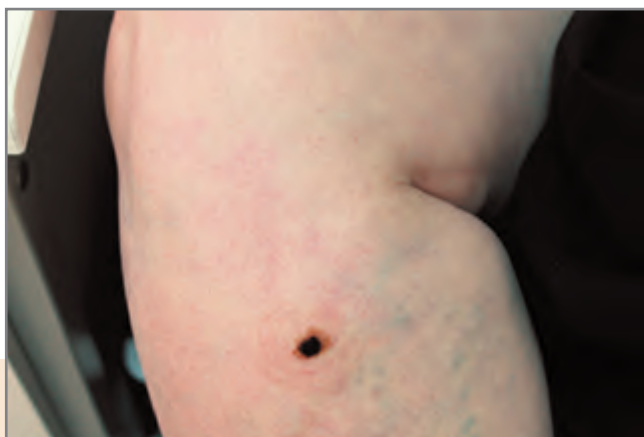


а

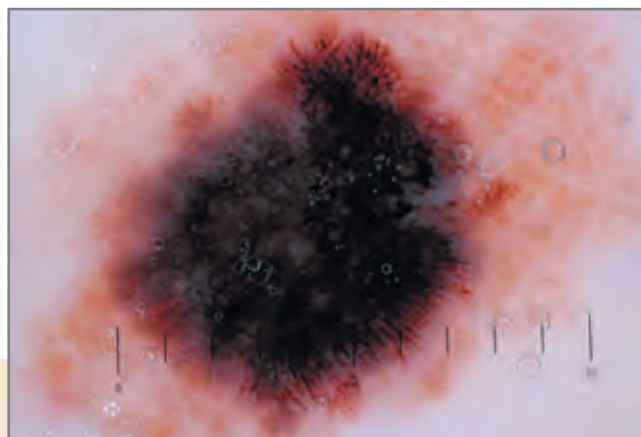


б

Рис. 1.8.2.15. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи бедра: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а



б

Рис. 1.8.2.16. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи голени на фоне меланоцитарного невуса: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а



б

Рис. 1.8.2.17. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи спины: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а

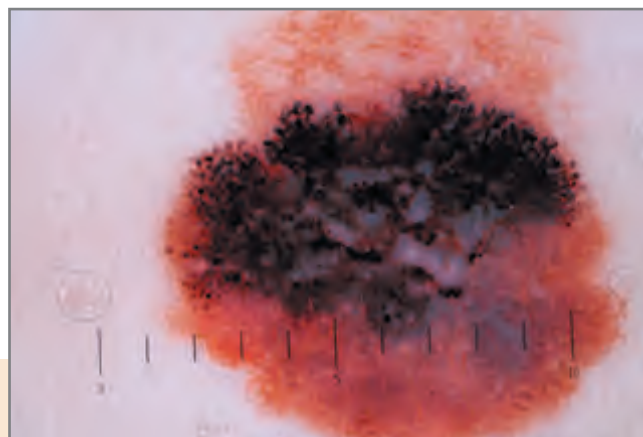


б

Рис. 1.8.2.18. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи спины: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а

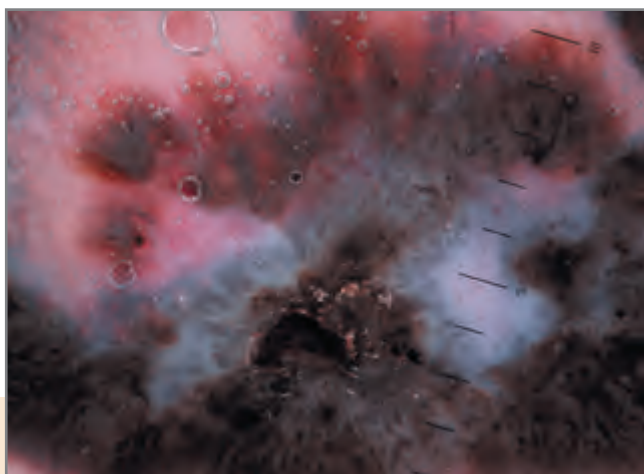


б

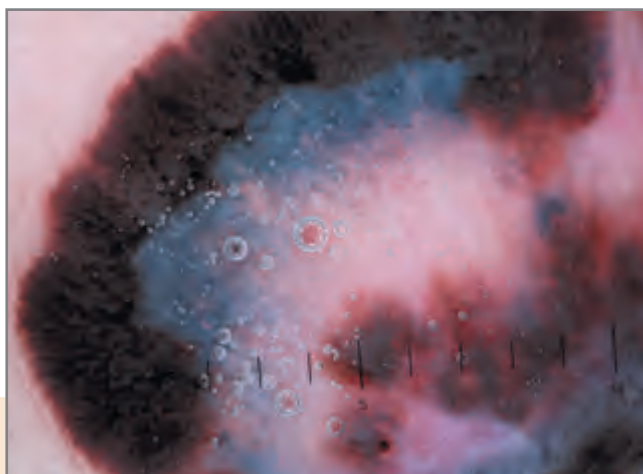
Рис. 1.8.2.19. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи на фоне меланоцитарного невуса: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а



б

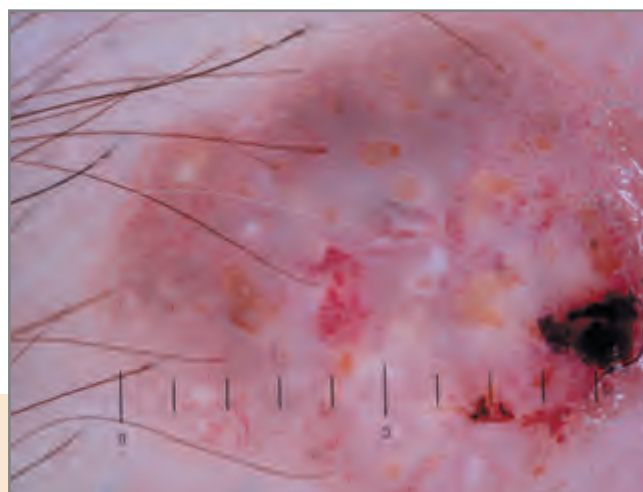


в

Рис. 1.8.2.20. Поверхностно распространяющаяся меланома кожи плеча: клиническое (а) и дерматоскопические (б, в) изображения



а

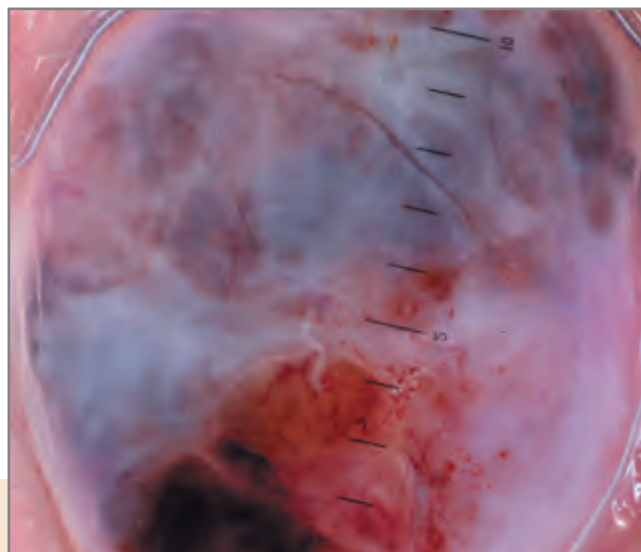


б

Рис. 1.8.2.21. Себорейный кератоз: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а

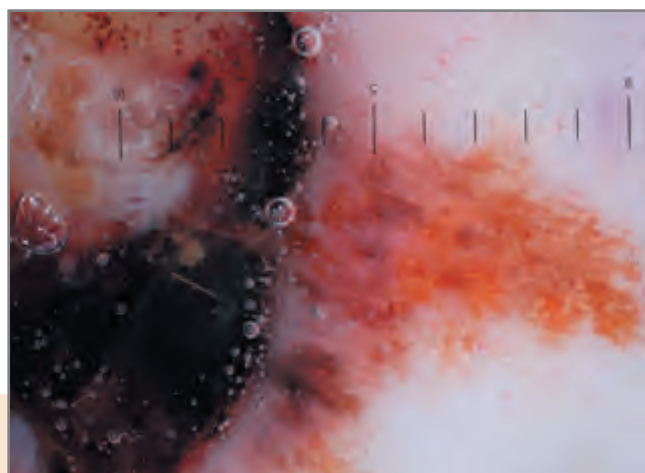


б

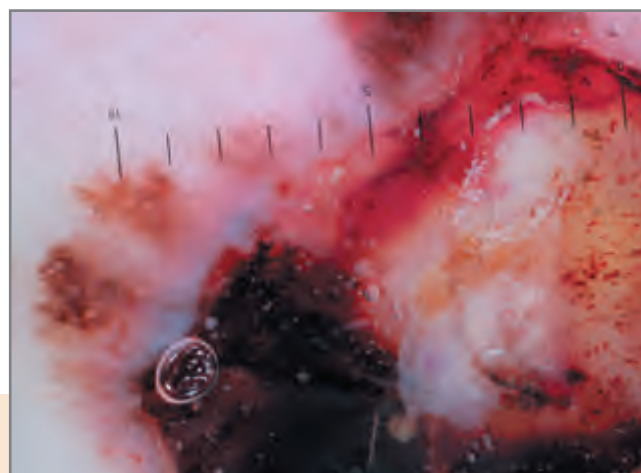
Рис. 1.8.2.22. Нодулярная меланома плеча: клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображения



а



б



в

Рис. 1.8.2.23. Узловая (нодулярная) меланома на фоне меланоцитарного невуса: клиническое (а) и дерматоскопические (б, в) изображения

Метод спектрофотометрического интрадермального анализа в диагностике новообразований кожи

Большое клинико-морфологическое многообразие новообразований кожи различного гистогенеза, в том числе пигментированных, создает объективные трудности в их дифференциальной диагностике. В связи с

этим до сих пор существует проблема поиска дополнительных, более точных методов неинвазивной диагностики, что особенно актуально для раннего выявления меланомы (рис. 1.8.2.24).



Рис. 1.8.2.24. Клиническое многообразие новообразований кожи

С развитием цифровых технологий к диагностическим алгоритмам добавились методы компьютерной обработки изображений, полученных в ходе дерматоскопии (имидж-анализ), а также различные методы повышения информативности собственно дерматоскопической картины – цифровая дерматоскопия [57; 102; 103; 104]. Кроме того, были апробированы методики выполнения цифровых фотографий кожных изменений на этапе первичного звена с последующей пересылкой в региональный дерматологический центр для консультации. Было показано, что независимая консультация изображения тремя дерматологами не уступает по качеству диагностики личному осмотру дерматолога [104].

Метод спектрофотометрического интрадермального анализа – СИА-скопия (SIAscopia) для диагностики новообразований кожи является современным методом неинвазивного изучения поверхностных слоев кожи. В процессе спектрофотометрического мультиспектрального

сканирования с последующей компьютерной обработкой аппарат для СИА-скопии формирует карты (изображения) распределения поглощающих свет хромофоров (гемоглобина, коллагена, меланина) в толще эпидермиса и дермы [105; 106]. Получаемые изображения дают ценную информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм, а их последующая обработка с применением разнообразных программных алгоритмов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать различные пигментные образования кожи, включая злокачественные [107; 108; 109; 110; 111].

Существуют контактный и бесконтактный методы СИА-скопии (рис. 1.8.2.25; 1.8.2.26; 1.8.2.27). Контактная СИА-скопия проводится с применением специальной аналоговой камеры, которая прикладывается к участку кожи (примерно 12 x 12 мм) для получения снимков крайне высокого разрешения.

Методы СИА-скопии

Оба метода создают СИА-графы – компьютерные изображения, которые показывают распределение основных составляющих кожи

Контактная СИА-скопия



Бесконтактная СИА-скопия



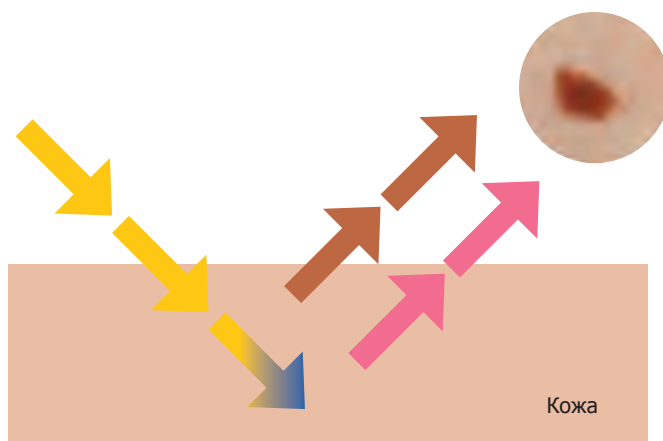
Рис. 1.8.2.25. Методы спектрофотометрического интрадермального анализа для диагностики новообразований кожи

Контактный принцип метода позволяет получить информацию обо всех типах структур на максимальной для метода глубине. В последнее время была предложена методика бесконтактной СИА-скопии, которая позволяет без потери точности метода избежать прямого контакта с кожей (а значит, и с потенциально злокачественным новообразованием), что особенно важно для высокоагрессивных ЗНО кожи. Сравнение данных контактной СИА-скопии и гистологической верификации показало, что точность бесконтактной методики достигает 99 % (снижение обусловлено несколько худшим распознаванием дермального меланина за счет ограничений, на-

кладываемых разрешающей способностью цифровой камеры). Тем не менее, была подтверждена высокая степень корреляции между методиками контактной и бесконтактной СИА-скопии на всех фенотипах кожи, а также корреляция с гистологическими данными по содержанию и распределению в коже меланина и гемоглобина.

Принцип метода СИА-скопии (рис. 1.8.2.26) основан на взаимодействии лучей света со структурами кожи – использование нескольких пучков фокусированного света с разной длиной волны позволяет оценить, как каждый из них взаимодействует (поглощает или отражается) с разными структурами кожи.

Гипотезы СИА-скопии



Внешняя поверхность кожи проводит свет во внутренние слои,

поэтому мы можем установить внутреннюю структуру кожи через ее поверхность

Рис. 1.8.2.26. Схематическое изображение принципа метода СИА-скопии

В связи с тем, что кожа имеет многослойное строение, а также с тем, что вышеописанные хромофоры кожи имеют стабильные спектральные характеристики, стало возможным создание моделей, которыми описывается поведение пучка с определенной длиной волны внутри кожи [105; 106].

Метод СИА-скопии интересен тем, что в нем используется математическое решение, обратное широко применяемому ранее методу прогнозирования цвета кожного покрова в зависимости от процессов, происходящих в коже (кровенаполнение, перераспределение пигментов и т. п.)

Контактная СИА-скопия



Данные, полученные СИА-сканером, переносятся в компьютер, который производит сложные вычисления и создает цветное дерматоскопическое изображение сканированной области, а также 4 СИА-графа – изображения, которые отражают расположение и концентрацию важных составляющих, находящихся на глубине 2 мм в коже.

СИА-графы показывают распространение и концентрацию общего меланина, дермального меланина, кровеносных сосудов (гемоглобина) и коллагена

Рис. 1.8.2.27. Контактный принцип метода СИА-скопии

Фактический материал, набранный в таких исследованиях, позволил собрать теоретическую базу для обратного процесса – предсказания структуры кожи по спектрофотометрической картине. Калиброванные соответствующим образом цифровые фотографии, полученные в красной, зеленой, голубой и инфракрасной частях спектра, анализируются на предмет распределения разных хромофоров в плоскости (по поверхности кожи), а также существует возможность косвенно оценить их взаимное расположение (например, наличие меланина в дерме или эпидермисе). На основании распределения меланина возможно построение картин пигментных кожных образований (включая меланоцитарные опухоли), выявление дефектов в распределении коллагена, очагов акантоза, а по распределению гемоглобина можно судить о капиллярной сети и ее дефектах.

СИА-скопия не является прямым методом дерматоскопии. Для создания каждого СИА-скана создаются сотни моделей различных комбинаций взаимного расположения и концентрации гемоглобина, меланина, коллагена и глубокого кожного меланина. Каждая такая модель представляет собой проект того, как камера СИА-скопа реагирует на ту или иную комбинацию хромофоров. СИА-скан явля-

ется цифровой картой кожи, где каждая точка изображения представляет собой результат поглощения и отражения пучка света определенной комбинацией хромофоров. На эту карту накладывается модель для «расшифровки», что позволяет получить из одной карты несколько изображений, представляющих собой модель распределения того или иного хромофора в коже (цветное изображение, поверхностный меланин, интрадермальный меланин, кровеносные сосуды (гемоглобин), коллаген).

Контактная СИА-скопия (рис. 1.8.2.27) проводится с применением специальной аналоговой камеры, которая прикладывается к участку кожи (примерно 12 x 12 мм) для получения снимков крайне высокого разрешения. Контактный принцип метода позволяет получить информацию обо всех типах структур на максимальной для метода глубине.

Для СИА-скопии используется медицинское дерматоскопическое оборудование: диагностический сканер для контактной СИА-скопии SIA-Score V в комплекте MoleMate, для бесконтактной СИА-скопии – цифровая зеркальная фотокамера CanonEOS с поляризационным фильтром в комплекте MoleView (AstronClinica, Cambridge, UK), регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/01206 (рис. 1.8.2.28).

Метод СИА-скопии (спектрофотометрический интрадермальный анализ) определяет

Расположение, пространственное распределение и концентрацию меланина, гемоглобина и коллагена в эпидермисе и папиллярном слое дермы

СИА-скан является цифровой картой кожи, где каждая точка изображения представляет собой результат поглощения и отражения пучка света определенной комбинацией хроматофоров. На эту карту накладывается модель для «расшифровки», что позволяет получить из одной карты несколько изображений, представляющих собой модель распределения того или иного хроматофора в коже (цветное изображение, поверхностный меланин, интрадермальный меланин, кровеносные сосуды (гемоглобин), коллаген)

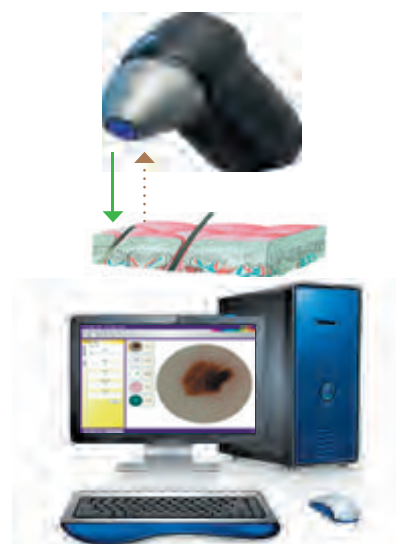


Рис. 1.8.2.28. Оборудование для СИА-скопии

Значительно больший объем и информативность данных, получаемых при СИА-скопии по сравнению со стандартной дерматоскопией, а также возможность применения метода с использованием компактных приборов в условиях первичного звена здравоохранения могут быть основанием для разработки высокоэффективного скринингового метода для ранней

диагностики ряда ЗНО кожи [107; 109]. Изначально предназначенная для ранней диагностики меланомы кожи СИА-скопия доказала свою высокую чувствительность и специфичность для диагностики других новообразований: доброкачественных меланоцитарных и диспластических невусов, немеланомного рака кожи (рис. 1.8.2.29; 1.8.2.30).

СИА-скопия меланоцитарных невусов

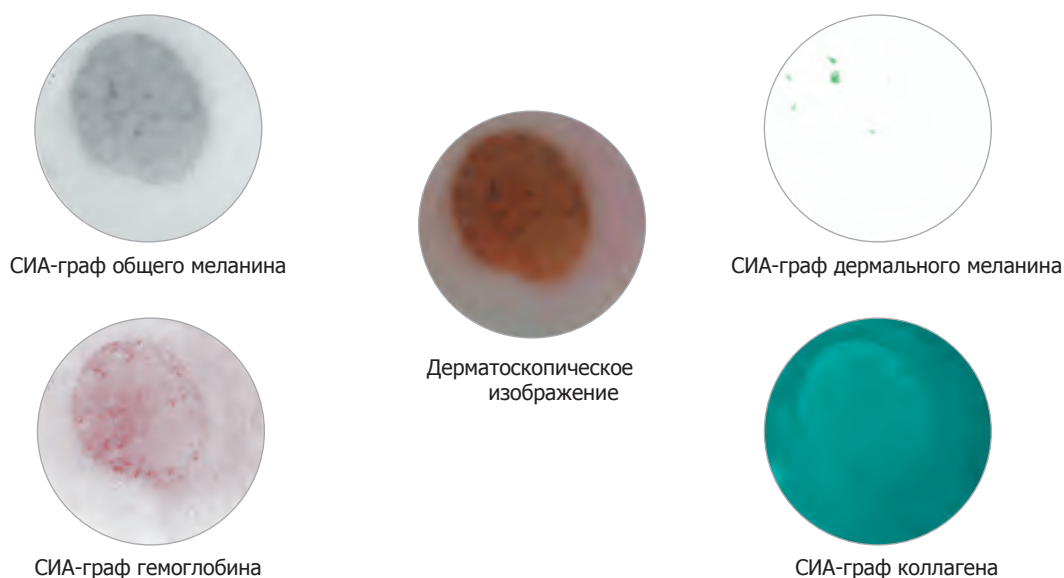


Рис. 1.8.2.29. Дерматоскопическое изображение и СИА-графы меланоцитарного невуса

На СИА-графе общего меланина можно видеть, что меланин в новообразовании равномерно распределен и имеет границы правильной формы. СИА-граф дермального меланина показывает всего лишь небольшие проявления меланина, разбросанные по всей

дерме. Также присутствует небольшая эритема, видимая на СИА-графе гемоглобина, но при этом нет вытеснения кровеносных сосудов из области новообразования. На СИА-графе коллагена нет признаков фиброза коллагеновых дыр.

СИА-скопия продвинутой меланомы

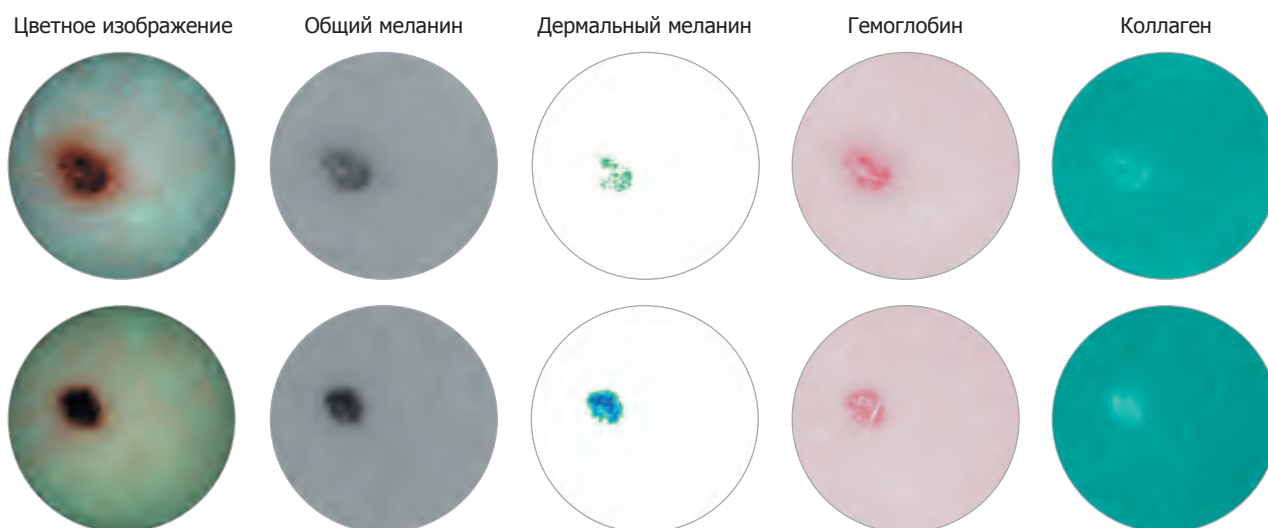
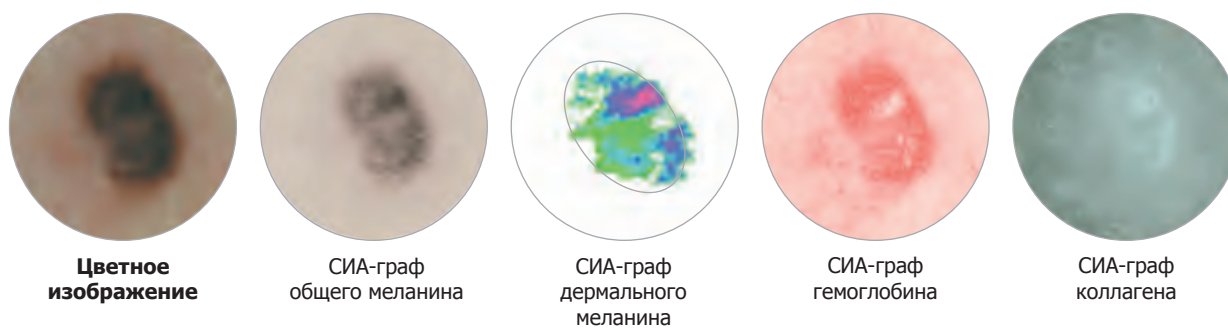


Рис. 1.8.2.30. Дерматоскопическое изображение и СИА-графы диспластического невуса

Наличие меланина в коже при СИА-скопии является самым чувствительным знаком, свидетельствующим о проникновении поражения в папиллярную дерму. Для злокачественных поражений характерно (рис. 1.8.2.31–1.8.2.34) сочетание появления меланина в дерме с «коллагеновой дырой», что свидетельствует о разрушении папиллярной дермы опухолью. Гемоглобиновые СИА-сканы способны вы-

явить очаги воспаления и вазодилатации (эритемы), которые сопровождают поражения кожи. Наличие либо эритемы, либо «сдвига крови» может наблюдаться при доброкачественных процессах, однако их сочетание более характерно для ЗНО кожи. Коллагеновое картирование позволяет выявить также очаги фиброза, наблюдаемые при разных поражениях кожи.

Признаки СИА-скопических изменений при меланоме кожи



Неравномерное распределение дермального меланина как результат проникновения меланоцитов в дерму и их беспорядочный рост на **СИА-графе дермального меланина**

СИА-граф гемоглобина отображает бледные области, где кровеносные сосуды были вытеснены из папиллярной дермы растущими клетками меланомы. Типично появление «эритематозного покраснения» вокруг области проникновения клеток меланомы в дерму

Появление светлых областей на **СИА-графе коллагена** как реакция иммунной системы на распространение меланоцитов, проявляющаяся в появлении фиброза

Рис. 1.8.2.31. Дерматоскопический имидж и СИА-графы при меланоме кожи

СИА-скопия меланомы кожи на ранних стадиях

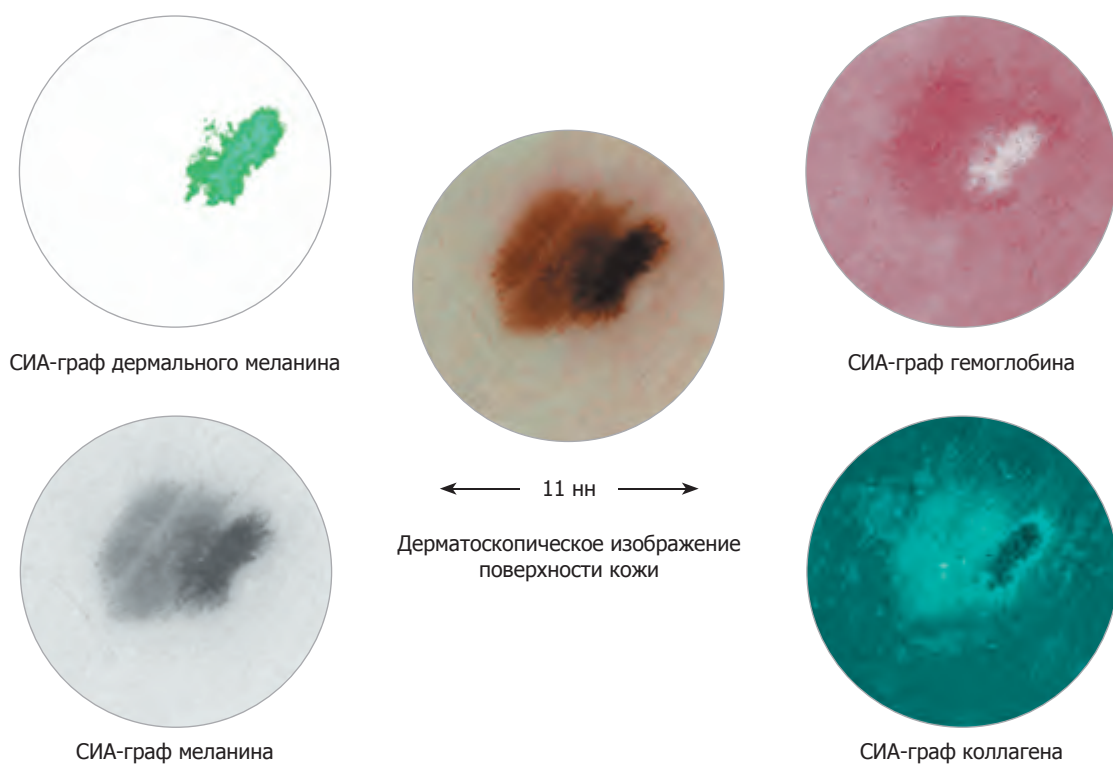


Рис. 1.8.2.32. Дерматоскопический имидж и СИА-графы при ранней меланоме кожи

СИА-скопия продвинутой меланомы

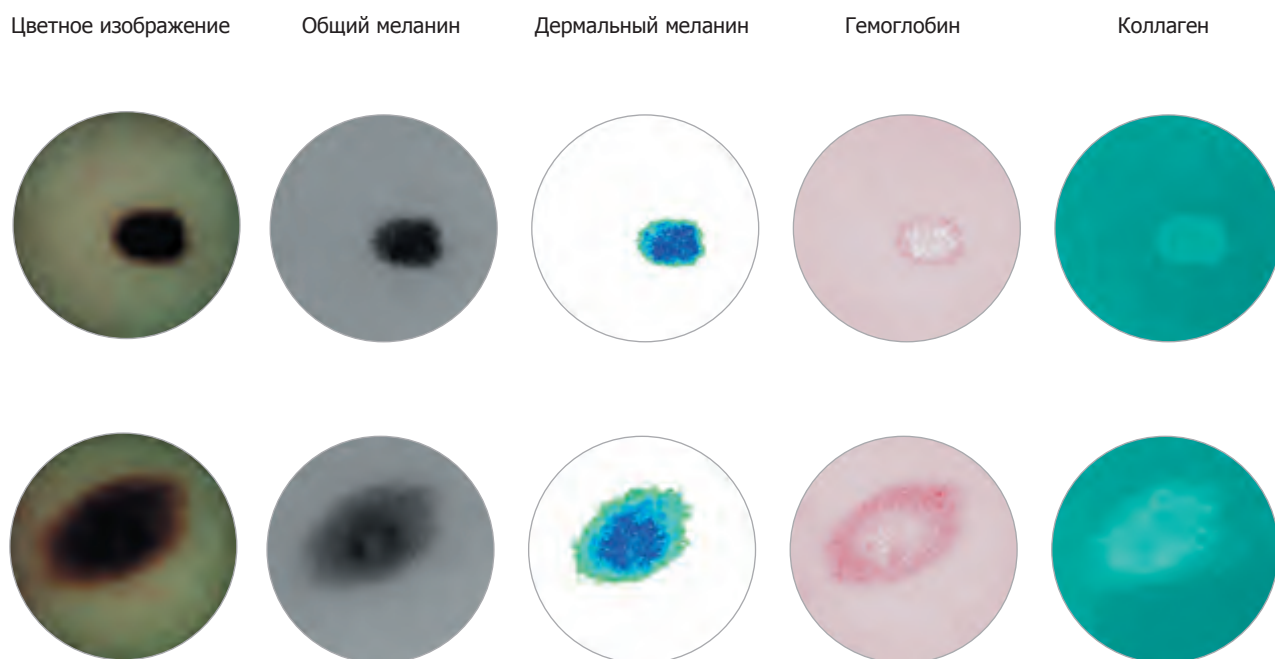


Рис. 1.8.2.33. Дерматоскопический имидж и СИА-графы при ранней меланоме кожи

СИА-скопия продвинутой меланомы

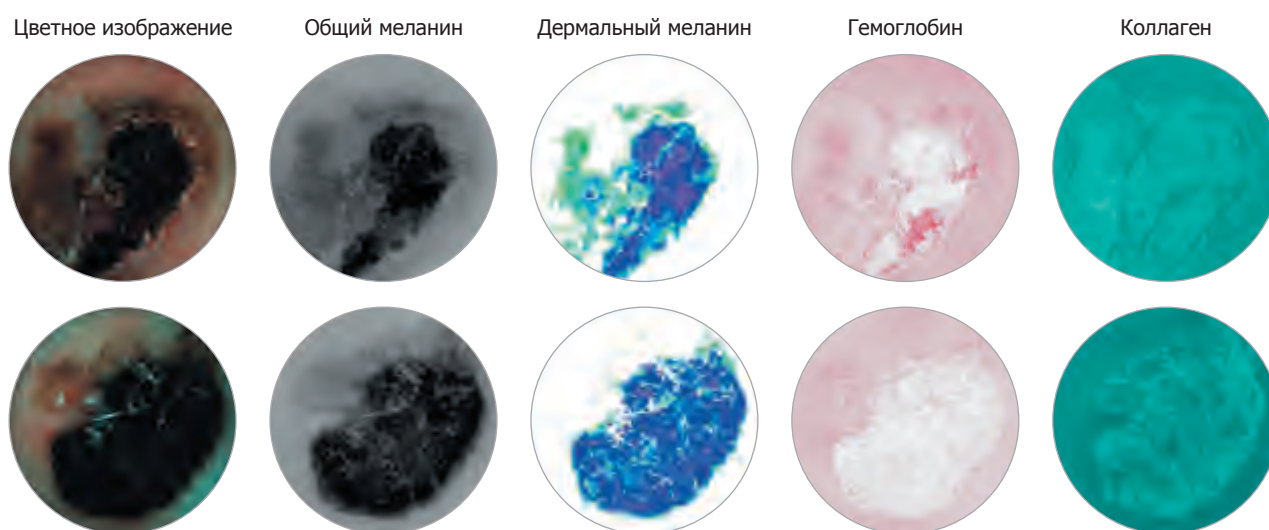


Рис. 1.8.2.34. Дерматоскопический имидж и СИА-графы при продвинутой меланоме кожи

В последние годы наступило понимание того, что при использовании в условиях более разнородной популяции (общая врачебная практика, общий дерматологический прием, косметологический прием и т. п.) исходный, предложенный в 2002 г. алгоритм для СИА-скопии работал недостаточно эффективно в связи с большей распространенностью себорейного кератоза и гемангиом в общей популяции [107]. В связи с этим разработан двухэтапный алгоритм Primary Care Scoring Algorithm (PCSA), позволяющий с высокой степенью чувствительности и специфичности на первом этапе отдифференцировать немеланоцитарные новообразования (себорейный кератоз, ге-

мангиомы) от меланоцитарных и на втором этапе выделить новообразования, подозрительные на меланому. У СИА-скопии есть большое будущее в качестве скринингового метода в дифференциальной диагностике опухолей и раннем выявлении ЗНО кожи (рис. 1.8.2.36).

Специфическими особенностями себорейного кератоза являются белые точки на коллагеновом СИА-скане (аналоги милиоподобных кист при дерматоскопии), а также мозговидный рисунок на СИА-скане с общим меланином. Гемангиомы относительно легко выделяются по наличию эритроцитарных «лакун» на СИА-скане распределения гемоглобина (рис. 1.8.2.35) [112; 113].

Спектрофотометрический интрадермальный анализ немеланоцитарных новообразований кожи

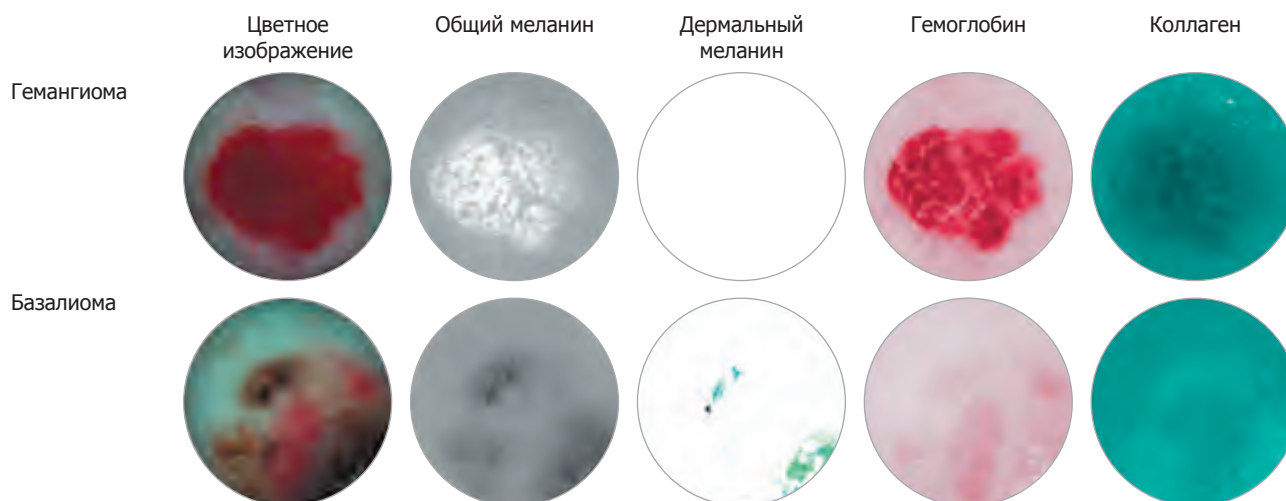


Рис. 1.8.2.35. Дерматоскопический имидж и СИА-графы гемангиомы и базалиомы кожи

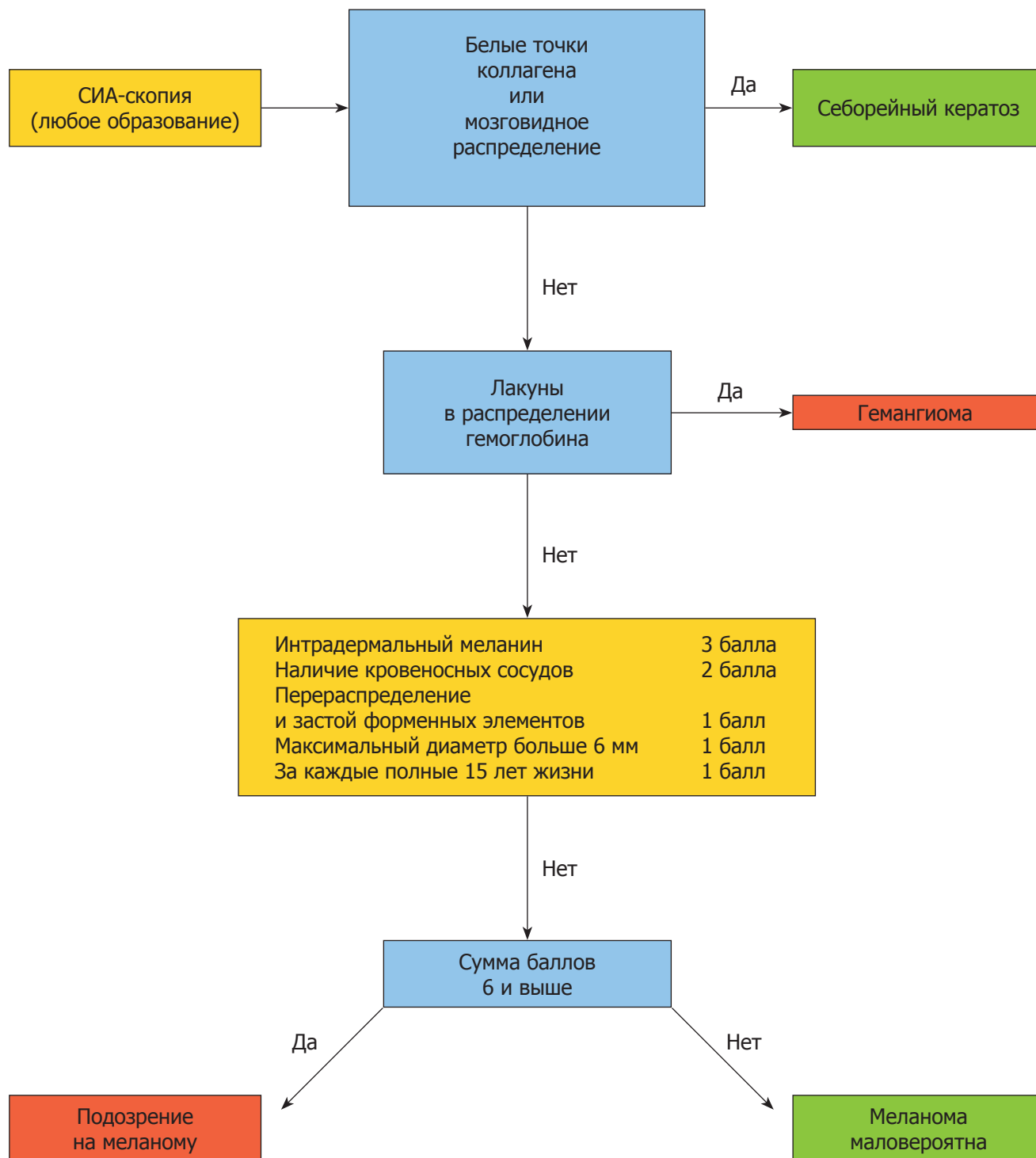


Рис. 1.8.2.36. Алгоритм Primary Care Scoring

При всей универсальности применения СИА-скопии особое внимание следует обращать на изменения, локализующиеся на ногтях, рубцах, слизистых оболочках, коже скальпа, акральной коже, так как получаемые СИА-сканы оцениваются по особому алгоритму. Для этих зон наиболее характерны структуры в виде параллельных гребней, связанные с неправильно распределенными пигментированными точками или глобулами, особенно в

сочетании с неравномерной диффузной пигментацией. На втором месте по встречаемости – сетчатые элементы. Преобладание параллельных гребней характерно для меланом малых размеров (и соответственно их меньшей толщины по Breslow). У акральных меланом могут встречаться такие доброкачественные элементы, как параллельные борозды и фибриллярные участки, но они, как правило, локализируются на ограниченном участке.

Большую ценность метод СИА-скопии имеет и для диагностики беспиgmentных МК.

Приводим случай беспиgmentной МК бедра у пациентки 45 лет:

Больная Н., 1970 г. рожд., впервые осмотрена в январе 2015 г.

Ан. торбі: на фоне невуса кожи бедра, существовавшего с детского возраста, размером 1–2 мм, около 5 лет назад появилась безболезненная папула цвета кожи, размером 3 мм. За 6 месяцев до обращения больная заметила незначительный вертикальный и горизонтальный рост новообразования и появление розового ареола вокруг очага. Субъективных ощущений пациентка не отмечала. Обратилась к врачу-косметологу с целью удаления новообразования. При визуальном осмотре новообразование размером 4 мм в диаметре, возвышается над поверхностью кожи, мягкое при пальпации, окружено ареолом розового цвета, III фототип кожи по Фитцпатрику (рис. 1.8.2.37).



Рис. 1.8.2.37. Беспиgmentное новообразование в области бедра диаметром 4 мм (визуальный осмотр)

Из данных анамнеза заслуживало внимания трехкратное пребывание в жарких странах за последние полгода.

Врачом-косметологом после осмотра рекомендовано дополнительное неинвазивное обследование новообразования с применением метода спектрофотометрического интрадермального анализа (СИА-скопии), позволяющего получить изображения распределения в толще эпидермиса и дермы, поглощающих свет хромофоров (гемоглобина, коллагена, меланина). После проведения СИА-скопии получены следующие СИА-сканы (рис. 1.8.2.38).

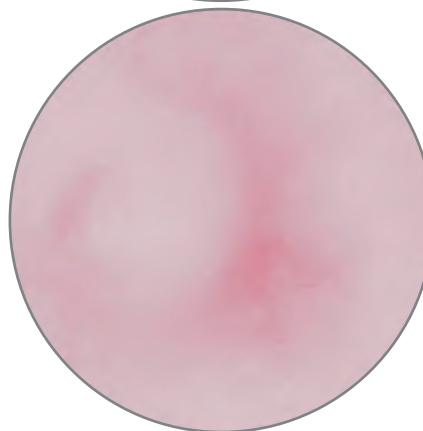
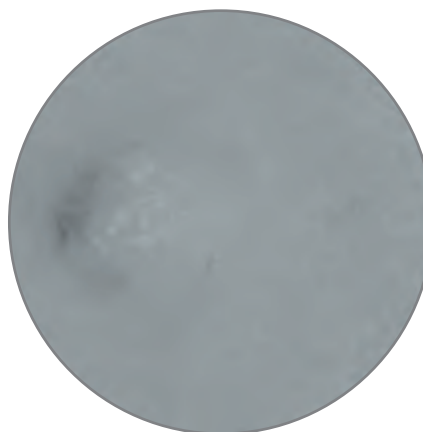
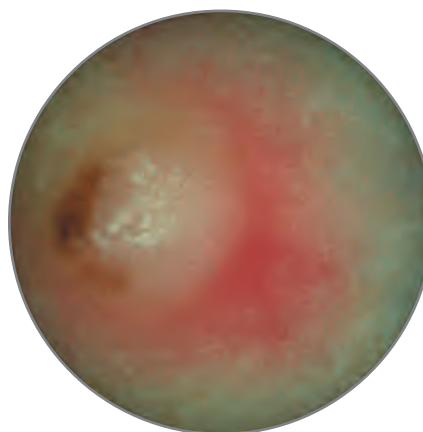


Рис. 1.8.2.38. Спектрофотометрический интрадермальный анализ беспиgmentной меланомы кожи бедра (дерматоскопическое изображение, СИА-сканы меланина, гемоглобина и коллагена)

При дерматоскопии и СИА-скопии в данном случае настораживающим было только отсутствие четкой структуры новообразования на дерматоскопическом изображении и СИА-скане распределения гемоглобина. Пациентка с диагностической целью направлена для

хирургического иссечения новообразования в пределах здоровой кожи. По данным послеоперационного патоморфологического исследования выявлена эпителиоидноклеточная меланома толщиной 1,5 мм по Бреслоу (рис. 1.8.2.39; 1.8.2.40).

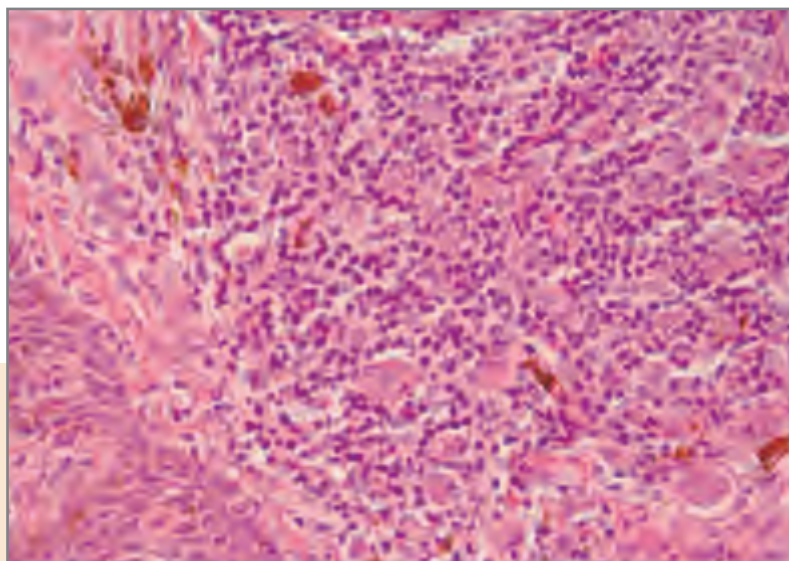


Рис. 1.8.2.39. Результаты гистологического исследования: эпителиоидноклеточная меланома, толщина 1,5 мм по Бреслоу. Окраска гематоксилином и эозином

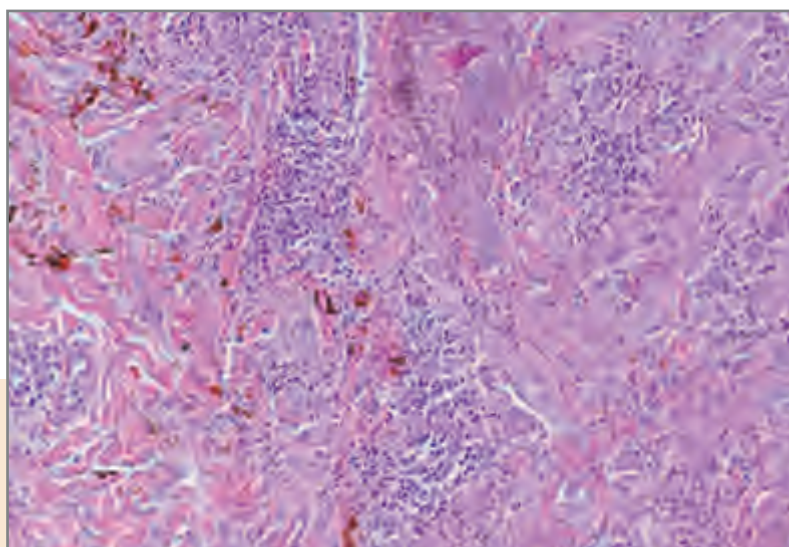


Рис. 1.8.2.40. Результаты гистологического исследования: эпителиоидноклеточная меланома, толщина 1,5 мм по Бреслоу. Окраска гематоксилином и эозином

Определяемый визуально розовый ареол, очевидно, отражает выраженную лимфоцитарную инфильтрацию вокруг меланомы кожи.

Учитывая объективные трудности в клинической диагностике беспигментных форм меланомы кожи, необходимость применения дополнительных неинвазивных методов исследования новообразований, таких как цифро-

вая дерматоскопия и спектрофотометрический интрадермальный анализ, очевидна.

Возможности и перспективы СИА-скопии как дополнительного неинвазивного метода дифференциальной диагностики новообразований кожи определяет актуальность практического использования этого метода в дерматологии, косметологии и онкологии.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике новообразований кожи

В последние годы одним из методов неинвазивного обследования кожи стала конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) [99; 114–116]. В условиях *in vivo* КЛСМ отображает в реальном времени микроанатомические кожные структуры. В сочетании с клинической оценкой и дерматоскопией КЛСМ становится ценным дополнительным инструментом для неинвазивной диагностики опухолей кожи [117].

Конфокальная микроскопия позволяет получить изображение эпидермиса и поверхностной части дермы. Как и дерматоскопия, КЛСМ за счет получения изображения в горизонтальной плоскости позволяет оценить патологические изменения тканей кожи. При конфокальной микроскопии контрастные изображения «оптических» срезов эпидермиса и верхней части дермы на клеточном уровне, ориентированных в горизонтальной плоскости, по разрешению сопоставимы с обычной световой микроскопией. Глубина визуализации новообразования зависит от длины волны лазерного излучения: при длине волны 488 нм она достигает 50 нм; при длине 1064 нм – 400 нм. Контрастное изображение получается за счет

различий в индексе преломления органелл и других клеточных микроструктур, которые выглядят более светлыми на фоне подлежащих структур [118].

Конфокальная микроскопия – многообещающий практический инструмент для дифференциальной диагностики и мониторинга пигментированных и непигментированных новообразований кожи. Очень важно, что разрешение, которое дает КЛСМ при изучении кожи, вполне сравнимо с таковым при гистологическом исследовании – латеральное разрешение составляет менее 1 мкм, а вертикальное – от 3 до 5 мкм [119].

Принимая во внимание все исследования по КЛСМ, касающиеся диагностической точности при меланоцитарных новообразованиях кожи (в том числе меланоме), чувствительность и специфичность метода составляют приблизительно 90 % и 86 % соответственно [120; 121]. КЛСМ может использоваться не только для диагностики, но и для выбора места биопсии, оценки границы новообразования перед хирургическим иссечением и контроля за ответом на консервативные методы терапии (рис. 1.8.2.41; 1.8.2.42).

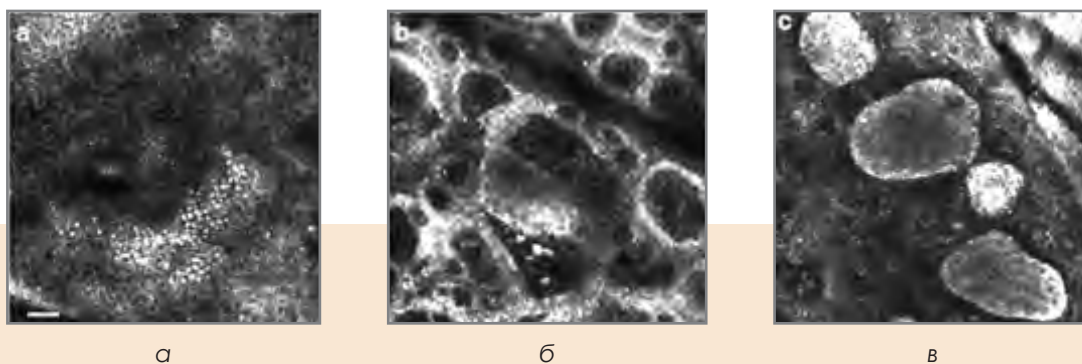


Рис. 1.8.2.41. Особенности конфокальной микроскопии при невусах:
а – регулярная структура «медовых сот» или «бульжной мостовой»;
б – регулярные «гнезда» клеток в соединительном слое;
в – «гнезда» с постоянной плотностью в дерме [122]

«Гистологичность» метода конфокальной микроскопии позволяет при диагностике оперировать практически теми же особенностями структуры ткани, как и при гистологическом исследовании [121]. Проведенное масштабное исследование особенностей конфокально-микроскопических изображений при МК и МН позволило определить три главных компонента, позволяющих проводить дифференциальную диагностику:

– сосочки с нечетко отграниченными контурами (в 90 % случаев меланом и лишь 41 % невусов);

– средняя или выраженная атипия (у 73 % меланом и 27 % невусов);

– клетки, распределенные в листовидные структуры, и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя (признак высокоспецифичный для меланомы, но имеющий низкий критерий чувствительности).

Наличие неупорядоченных структур в эпидермисе является высокоспецифичным для меланомы [118], в то время как при невусах встречается упорядоченная структура типа «медовых сот» или «бульжной мостовой». Одним из самых значимых показателей, отличающих меланому

от невусов, является наличие педжетоидных клеток. Если в исследуемой области присутствуют такие клетки, риск злокачественности новообразования возрастает в 15 раз.

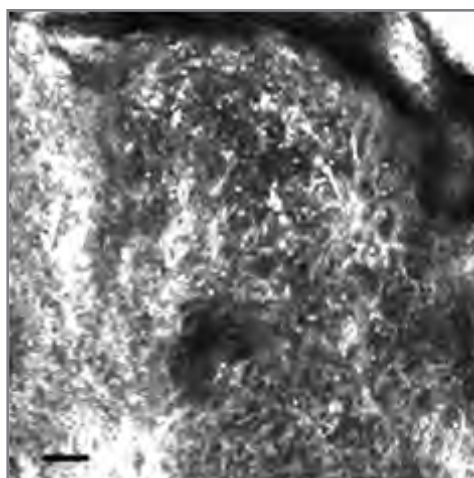
При меланоме нарушена структура дермоэпидермального соединения, выявляются бесформенные клетки, формирующие листовидные структуры, в то время как при невусах структуры были организованы. Наличие «гнезд» с четкой структурой в соединительном слое и эпидермисе отличает невусы от меланом, хотя специфичность этого признака не очень высока [121].

Обращает на себя внимание то, что в силу большой степени соответствия гистологической и КЛСМ-картины этот метод является крайне ценным (особенно для меланомы) неинвазивным методом определения границ но-

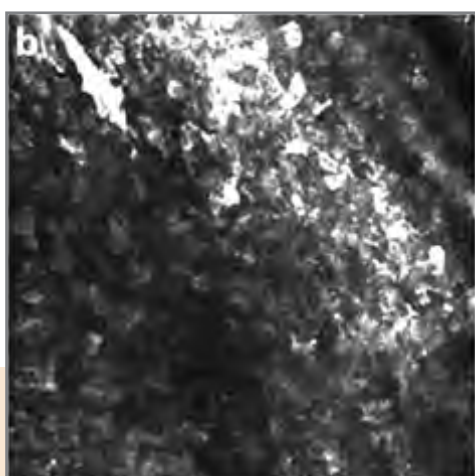
вообразования для проведения последующей биопсии и/или хирургического вмешательства [122].

Существуют также методики автоматизированного анализа изображений, полученных при КЛСМ, что сближает этот метод с методом СИА-скопии и позволяет еще больше повысить точность и объективность полученных результатов [123]. Использование компьютерного алгоритма, который автоматически анализирует глубину наиболее поверхностно расположенных пигментных очагов, позволяет использовать КЛСМ для сверхранней диагностики поверхностно распространяющейся МК [124; 125; 126].

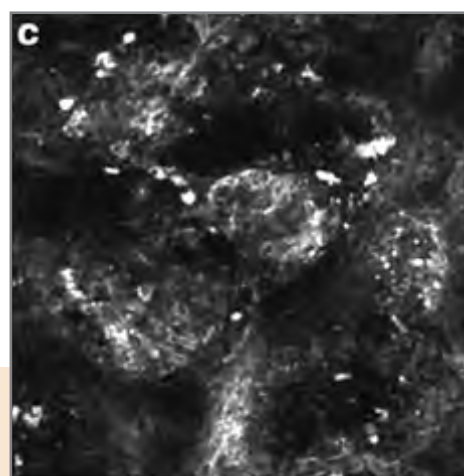
КЛСМ *in vivo* может использоваться в качестве самостоятельного метода таких новообразований кожи, как актинический кератоз.



a



b



c

Рис. 1.8.2.42. Особенности конфокальной микроскопии при меланомax:
a – нарушение структуры эпидермиса с неравномерным распределением ярких зернистых частиц и педжетоидных клеток;
b – атипичные клетки в листовидных структурах в соединительном слое;
c – негомогенные «гнезда», образованные агрегатами клеток с разной плотностью [122]

Предопухолевый фон в развитии рака кожи

Наличие предопухолевого фона регистрируется у 70–100 % больных раком кожи. Плоскоклеточный рак кожи (ПКР) в большинстве случаев развивается на фоне дистрофических, рубцово-фиброзных, доброкачественных гиперпролиферативных и хронических воспалительных процессов различной этиологии.

Предопухолевым фоном для развития базальноклеточного рака кожи в большинстве случаев является фотоповрежденная кожа, а также хронический радиационный дерматит, рубцовая атрофия после лучевой терапии, пороки развития кожи (трихоэпителиоматозный невус, невус сальных желез Ядассона и др.).

К преанкерозам кожи «в широком смысле» относят диффузные изменения кожи, вызванные канцерогенными факторами, характеризующиеся дегенеративными симптомами (атрофией, дисхромией, телеангиэктазиями), т. е. «дегтярную», «мышьяковую», «рентгеновскую» кожу, «кожу крестьян». К преанкерозам «в узком смысле» относят ограниченные очаги пролиферации анапластических эпидермальных клеток. Подобные очаги могут появляться на неизменной коже или на коже с диффузными дегенеративно-атрофическими изменениями. Они не являются статическими образованиями и со временем могут малигнизироваться, поэтому их следует рассматривать как последовательные клинические стадии канцерогенеза [127].

Некоторые авторы видят смысл в разделении преанкерозов на **предраковые поражения** (с очевидными морфологическими признаками), которые становятся инвазивной опухолью достаточно часто, чтобы ее развитие могло быть статистически предсказуемым, и **предраковые состояния**, при которых существует склонность к предраку, но пока без различимых морфологических изменений. К первым относятся кератозы кожи лица и рук, развивающиеся у рабочих от контакта с дегтем, смолой, мышьяком, УФ-радиацией, с гистологическими признаками выраженного доброкачественного акантоза или клеточной атипии, которые по прошествии времени могут трансформироваться в инвазивный плоскоклеточный рак. Отдельно выделяют группу патологических изменений кожи, при которых предраковое состояние кожи возникает вслед за повреждением зоны соединения эпидермиса и дермы, полагая, что канцерогенез эпителия во многом зависит именно от дермо-эпидермальных связей. К числу таких кожных патологий, вызывающих предраковое рубцевание, относятся дискоидная красная волчанка, красный пло-

ский лишай слизистой оболочки полости рта, дистрофический буллезный эпидермолиз, порокератоз Мибелли, врожденная пойкилодермия. Общим признаком этих патологий является замещение нормальных сосочковых структур рубцо-измененным сосочковым слоем с уплотнением дермо-эпидермального соединения.

Согласно клинико-морфологической классификации опухолей кожи к предраковым эпителиальным заболеваниям кожи относятся: пигментная ксеродерма, солнечный (актинический) кератоз, хронический (поздний) радиационный дерматит, мышьяковый кератоз, PUVA-кератоз, верруциформная эпидермодисплазия Левандовского – Лютца, бовеноидный папулез, гигантская кондилома Бушке – Левенштайна, а также хронический рубцовый кератоз, реактивный кератоз, карциноидный папилломатоз кожи Готтрона.

Ранее считавшиеся облигатными предраковыми заболеваниями кожи болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра по международной гистологической классификации опухолей кожи [87] отнесены к плоскоклеточному раку *in situ*, а экстрамаммарная болезнь Педжета – к злокачественным опухолям из придатков кожи, в частности, к группе экринных и апокринных опухолей.

Среди всех доброкачественных эпителиальных новообразований кожи доля опухолей, потенциально опасных с точки зрения малигнизации, достигает 36,9 %, среди пигментных, сосудистых и соединительно-тканых новообразований – от 14,2 до 22,9 %. Высокая вероятность злокачественной трансформации доброкачественных эпителиальных опухолей подтверждается величиной доли рака кожи, в структуре эпителиальных новообразований кожи составляющей 10,2 %, в то время как в структуре новообразований кожи иного генеза доля ЗНО не превышает 0,1–4,5 % [128].

Степень злокачественного потенциала и опасность малигнизации доброкачественных опухолей отличается широкой вариабельностью. Каждая доброкачественная опухоль может подвергнуться озлокачествлению, но вероятность малигнизации неодинакова для разных доброкачественных новообразований.

Злокачественная трансформация кожного рога наблюдается в 12–20 % случаев, кератоакантомы – в 3,7–17,5 %, при этом преимущественно ее атипичных клинических форм. К атипичным клиническим формам кератоакантомы относят мультинодулярные и множественные центрбежные кератоакантомы (тип

Fergusson – Smith и Grzybowski), солитарные, развитие которых не сопровождается формированием центрального рогового кратера (плоский или грибовидный опухолевый очаг); в форме «кожного рога»; кератоакантомы, характеризующиеся периферическим ростом с формированием опухоли диаметром до 20 см, стойкие, не сопровождающиеся спонтанной инволюцией в течение 3 и более месяцев, а также гигантские, рецидивные, подногтевые и туберо-серпигинозные. Злокачественная трансформация в ПКР кожи чаще отмечается при рецидивных (12,5 %) и гигантских (17,5 %) кератоакантомах [129]. Высокий злокачественный потенциал верруциформной эпидермодисплазии, которая характеризуется появлением на коже очагов гиперкератоза, множественных бородавчатоподобных разрастаний, дисхромией и трансформируется в плоскоклеточную карциному у 20–35 % больных [130].

Множественные клинические наблюдения подтверждают возможность развития рака кожи из очагов актинического кератоза, рубцов, трофических язв, на фоне хронического рентгеновского дерматита, хронического профессионального радиодерматита, язвенных и гипертрофических форм красного плоского лишая, кератоакантомы, кожного рога, гигантской кондиломы Бушке – Левенштайна, порока кератоза Мибелли, псориаза, карциноидного папилломатоза кожи Готтрона, Т-клеточной лимфомы, эритематозной и туберкулезной волчанки, на фоне расслаивающегося перифолликулита кожи волосистой части головы, склеродермических изменений кожи при синдроме «трансплантат против хозяина», сального невуса Ядассона, на фоне рубцовой атрофии при дистрофическом буллезном эпидермолизе Коккейна – Турена, язвенной вегетирующей пиодермии.

Следует обратить внимание на возможность развития рака кожи, в том числе первичномножественного, в псориазных очагах под влиянием длительной ПУВА-терапии [131]. Дерматологи, наблюдающие этих больных, не сразу правильно оценивают изменения псориазных очагов (появление экзофитного роста, изъязвления). Вследствие этого пациенты направляются к онкологу с подозрением на злокачественную опухоль лишь после длительного (до 3 лет) наружного лечения этих нетипичных для псориаза очагов. В результате диагноз плоскоклеточного рака кожи устанавливается лишь на II–III стадии опухолевого процесса с метастазами в регионарные лимфоузлы и дальнейшим неблагоприятным исходом в *exitus letalis* от генерализованного опухолевого процесса. Это свидетельствует о необходимости онкологической настороженности дерматологов при лечении больных, длительно страдающих псориазом

[132]. Особого внимания заслуживают наблюдения в развитии меланомы у больных, получавших ПУВА-терапию, при которой облучение УФА (320–400 нм), потенцируемое фотоактиваторами, приводит к быстрому развитию актинических изменений кожи. Проспективное когортное исследование, включавшее 1380 больных, впервые получавших ПУВА-терапию в 1975–1976 гг., показало, что через 15 лет после первого лечения методом ПУВА, у больных псориазом (в сравнении с ожидаемой частотой в популяции) появился повышенный риск возникновения меланомы. При этом степень риска появления меланомы увеличивалась с течением времени и была больше у пациентов, получивших более высокую суммарную дозу облучения [133; 134]. Принимая во внимание вышеизложенное, при назначении ПУВА-терапии следует оценивать не только все ее преимущества, но и возможные отдаленные последствия в виде риска малигнизации очагов доброкачественной пролиферации, особенно для пациентов, имеющих другие факторы риска.

Среди диспансерной группы риска, состоящей из больных с наличием дерматозов, протекающих с явлениями патологической регенерации тканей, рак кожи выявлен в 1,9 % случаев, при этом малигнизация очагов эритематозной волчанки отмечена у 7,7 % больных, очагов туберкулезной волчанки – в одном случае из двух, трофических язв – в 4,2 % случаев, обширных рубцов – в 5,6 %, хронической язвенной и вегетирующей пиодермии – в 10 % случаев [132; 135; 136].

У больных старше 70 лет в структуре предопухолевого фона значительный удельный вес составляют трофические язвы (15,8 %), длительное существование которых сопровождается развитием псевдокарциноматозной гиперплазии эпидермиса.

Наблюдения показывают, что БКР чаще возникает на фоне атрофических рубцов, в то время как развитие ПКР кожи преимущественно связано с гипертрофическими рубцами [135; 136].

Проведенный в УрНИИДВИИ анализ анамнестических данных больных с ПКР кожи показывает, что латентный период развития опухоли от момента воздействия агрессивного экзогенного фактора, повлекшего за собой формирование рубцовой ткани, до появления первых клинических признаков опухолевого роста значительно варьирует (от 0,5 до 60 лет), в среднем составляет $32,03 \pm 3,4$ года. Латентный период развития опухоли на рубцах после химических и комбинированных термохимических ожогов в 2,5 раза короче ($12,9 \pm 2,8$ лет, $P < 0,01$). Среди больных с «рубцовым» раком преобладают мужчины (67,7 %). Средний возраст больных с ПКР, развившемся на рубцах, на 8 лет меньше ($55,4 \pm 5,7$), чем в целом по всей группе больных с ПКР кожи ($63,5 \pm 6,4$, $P < 0,01$). Длительность заболевания ПКР, развившегося на рубцах, от появления пер-

вых клинических симптомов до момента установления правильного онкологического диагноза варьирует от 0,5 до 10 лет (в среднем $4,0 \pm 1,5$ года). В течение этого периода 51,6 % больных обращались и/или лечились у врачей различных специальностей, чаще у хирургов и дерматовенерологов. Остальные (48,4 %) длительное время занимались самолечением. На момент установления диагноза большая часть больных (77,4 %) с «рубцовым» раком выявляется в запущенных стадиях (T_3 и T_4), в каждом третьем случае (32,3 %) к моменту установления диагноза выявляются регионарные (29 %) и отдаленные (3,2 %) метастазы. Как следствие, высокий удельный вес (54,8 %) функционально неблагоприятного исхода лечения в течение первого года после установления диагноза (ампутация бедра и голени на различных уровнях – 48,4 %, экзантерация орбиты (3,2 %), резекция ушной раковины с частью наружного слухового прохода (3,2 %) [72].

Повышенный риск развития ЗНО кожи существует у больных с **онкогенетическими кожными синдромами** [137; 138], которые также подлежат диспансерному наблюдению. К таким онкогенетическим заболеваниям относятся: синдром Muir – Torre, синдром Ядассона (синдром линейного сального невуса), синдром невоидной базально-клеточной эпителиомы (базально-клеточного невуса Горлина – Гольтца), нейрокожный меланоз, кожно-глазной альбинизм, врожденная пойкилодермия (синдром Ротмунда – Томпсона), синдром Гарднера (порокератоз Мибелли, диссеминированный поверхностный актинический порокератоз), буллезный дистрофический эпидермолиз, синдром Ванден Боша (разновидность эктодермальной дисплазии), синдром Цинссера – Энгмана – Коула (врожденный дискератоз), бородавчатый акрокератоз Гопфа, верруциформная эпидермодисплазия Левандовского – Лютца, эктодермальная гидротическая дисплазия (синдром Клаутона), пигментная ксеродерма (прогрессирующий лентикулярный меланоз), прогерия взрослых (синдром Вернера), синдром семейного рака («раковые семьи»), особенно с органоспецифической предрасположенностью (в частности, к меланоме и эпителиальным ЗНО кожи). При порокератозе Мибелли у взрослых пациентов озлокачествление возможно в 7–10 % случаев.

Риск развития ЗНО кожи при онкогенетических заболеваниях достаточно высок и увеличивается с годами. Так, риск развития ПКР кожи при буллезном дистрофическом эпидермолизе Галлопо – Сименса к 20 годам составляет около 60 %, к 60 годам увеличивается до 76,5 % [139]. У пациентов с буллезным эпидермолизом, выживших в детстве, наиболее частой причиной смерти является метастатический плоскоклеточный рак кожи, который встречается

у пациентов с рецессивным наследственным буллезным эпидермолизом и проявляется наиболее часто в возрасте 15–35 лет.

Высоко оценивается риск малигнизации веррукозных элементов при верруциформной эпидермодисплазии (по разным источникам от 12–15 до 30–75 % [130].

Наиболее частым предраковым эпителиальным поражением кожи является актинический кератоз (L57.0). Распространенность АК среди населения варьирует в пределах 11–27 %, а старше 50 лет может достигать 56–60 %. Относится к преанцерозам кожи с высокой вероятностью озлокачествления [140–146]. Современные эпидемиологические данные показывают, что распространенность актинического кератоза увеличивается во всем мире, при этом высокий риск возникновения отмечается среди населения с повышенной восприимчивостью к фотоповреждению кожи.

Важные факторы риска для возникновения АК – сочетание генетической предрасположенности (лица со светлой кожей) и совокупная инсоляция. Для восприимчивых людей (с I и II фототипом кожи по Фицпатрику) обычной повседневной инсоляции может быть недостаточно, чтобы вызвать появление очагов АК. Профессиональный риск развития АК имеют мужчины, в том числе молодого возраста, длительно работающие на открытой местности и, соответственно, подвергающиеся избыточной инсоляции. Среди них частота выявляемости АК в 3–4 раза выше, чем в популяции в целом.

В очаге АК при сверхпороговом воздействии УФ-облучения возможно повреждение структуры ДНК клеток и нарушение местных механизмов защиты (апоптоза), что может привести к дальнейшей прогрессии опухолевого процесса от карциномы *in situ* до инвазивного плоскоклеточного рака кожи [142; 144].

В последние годы обсуждается возможность связи риска развития АК с персистенцией на коже бета-папилломавирусов. Установлено, что у пациентов, имеющих более чем 10 очагов АК, при наличии бета-папилломавирусов риск формирования АК увеличивается в 1,8 раза. При этом наличие других факторов риска вместе с вирусной персистенцией значительно увеличивает риск появления очагов АК. Персистенция бета-папилломавирусов у лиц старше 60 лет повышает риск развития АК в 13 раз, в группе людей со светлым фототипом кожи – в 6 раз, т. е. можно говорить о возможном потенцировании бета-папилломавирусами эффекта установленных факторов риска [143].

Большинство очагов АК не прогрессирует в агрессивный ПКР кожи. В среднем у 10 % (6–16 %) иммунокомпетентных пациентов с АК и у 40 % иммуноскомпрометированных развивается агрессивный ПКР кожи. Результа-

ты исследований показывают, что относительный риск развития ПКР кожи увеличивается пропорционально количеству очагов АК. Риск возрастает с 1 % (при наличии у пациента до 5 очагов) до 20 % при множественном (более 20 очагов) поражении. До 82 % случаев развития ПКР кожи у пациентов с АК связано непосредственно с очагом либо злокачественный процесс возникает в непосредственной близости от очага АК.

Актинический кератоз должен рассматриваться как биомаркер (индикатор), указывающий на риск заболеть раком кожи, особенно пациентов с выраженным эпидермальным фотоповреждением и лиц, генетически предрасположенных к развитию ПКР кожи. Риск развития ПКР кожи на фоне очагов АК в течение первых 10 лет оценивается в диапазоне 6–10 %.

Актинический кератоз может явиться предшественником не только плоскоклеточного, но и базально-клеточного рака кожи.

Клинические проявления актинического кератоза: редко развивается как солитарное новообразование кожи; обычно возникает множественный процесс. Очаги АК преимущественно встречаются на открытых участках кожного покрова (лицо, ушные раковины, кожа волосистой части головы у мужчин с облысением, шея, тыльная поверхность кистей, предплечий) и, как правило, сочетаются с другими признаками хронического фотоповреждения кожи: актиническим эластозом задней и боковых поверхностей шеи (*cutis rhomboidalis nuchae*), лица, неравномерной пигментацией (дисхромией), множественными телеангиэктазиями и атрофией («кожа крестьян»), («кожа моряков»). Множественные очаги АК обычно находятся на разных стадиях развития. Первоначально появляются четко очерченные эритематозные пятна, через несколько недель или месяцев их поверхность становится шероховатой и в дальнейшем покрывается плотно сидящими чешуйками или корочками сероватого или коричневого цвета. Форма очагов неправильная или удлинённая, диаметром от 1–2 мм до 1 см, при снятии чешуек появляется точечное кровотечение, болезненность. На поверхности очага может формироваться кожный рог. Возможно развитие распространенного пигментированного АК, с тонкой сетчатой пигментацией и минимальным шелушением. Этот клинический вариант АК может имитировать солнечное лентиго, меланому *in situ*, пигментные формы БКР кожи и болезни Боуэна.

Согласно современной клинической классификации выделяют три степени развития АК:

– первая степень АК определяется как слегка возвышающиеся и с трудом пальпируемые очаги (легче ощущаемые, чем определяемые визуально);

– вторая степень – умеренно выступающие над поверхностью кожи очаги (легко пальпируемые и определяемые визуально);

– третья степень – массивные очаги с гиперкератозом.

Клинический диагноз между третьей степенью АК и ПКР кожи вызывает значительные затруднения. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи, солнечным лентиго, начальными проявлениями себорейного кератоза, дискоидной красной волчанкой.

Особо следует подчеркнуть, что недостаточная оценка злокачественного потенциала актинического кератоза может быть причиной неадекватного и, как следствие, неэффективного лечения с дальнейшими неблагоприятными последствиями. Большинство диагностических ошибок на фоне очагов АК связаны с гиподиагностикой рака кожи. К сожалению, четких клинических критериев между АК и инвазивным ПКР кожи нет. О трансформации в карциному может свидетельствовать усиление инфильтрации и воспалительных явлений в зоне очагов.

При дерматоскопии очагов актинического кератоза визуализируются эритема, чешуйки, кератиновые пробки в фолликулах (по типу «клубничных зерен») [26; 147].

С целью верификации клинического диагноза АК и/или исключения возможной малигнизации может быть использована биопсия.

Согласно Европейским рекомендациям гистологическое подтверждение диагноза необходимо в нескольких ситуациях [148]:

– когда есть клинические сомнения из-за выраженного утолщения новообразования, индурации и инфильтрации подлежащей ткани, воспаления, изъязвления, кровоточивости очага или его быстрого роста;

– если отмечается рецидив или персистенция новообразования после проведенного стандартного лечения;

– при неадекватном лечении с использованием раздражающих и потенциально стимулирующих неопластический процесс методов терапии, а также при подозрении на неправильный диагноз, в том числе при подозрении на ПКР кожи (необходима биопсия с захватом дермы или непосредственная резекция очага, если новообразование небольшого размера).

Гистопатология. Актинический кератоз характеризуется дисплазией различных степеней (от умеренных изменений до типичной карциномы *in situ*). При этом обычно присутствует паракератоз. В очаге поражения и смежных областях, как правило, присутствуют расширенные сосуды и почти всегда явления солнечного эластоза в дерме. Если солнечный эластоз не отмечается, то диагноз должен быть пересмотрен.

Если гистоморфологическое исследование указывает на вовлечение в процесс дермы, то его необходимо отнести к агрессивному ПКР кожи. При гистологическом исследовании возможны 7 вариантов АК: гиперкератотический, атрофический, бовеноидный (гистологическая картина практически неотличима от болезни Боуэна), акантолитический (картина по типу болезни Дарье), эпидермолитический, лихеноидный и пигментированный.

АК нередко сочетается с актиническим хейлитом, на фоне которого в дальнейшем также возможно развитие плоскоклеточного рака. О начавшейся трансформации может свидетельствовать появление на красной кайме нижней губы незаживающей эрозии, что требует гистологического исследования.

Клинические признаки малигнизации предраковых заболеваний кожи представлены в табл. 1.9.1.

Таблица 1.9.1

**Клинические признаки, свидетельствующие
о возможной малигнизации некоторых предраковых эпителиальных поражений
и фоновых заболеваний кожи**

Предраковое заболевание кожи	Оценка риска злокачественной трансформации, %	Клинические признаки малигнизации
Актинический кератоз	20–25	Усиление инфильтрации и воспалительных явлений в зоне очага, появление зуда, болезненности, кровоточивости при минимальной травматизации, в дальнейшем – изъязвление
Кожный рог	12–20	Появление болезненности, уплотнения в основании, признаков перифокального воспаления, спонтанное ускорение роста
Хронический рубцовый кератоз (послеожоговые рубцы)	5–6	Появление эрозий и трещин на поверхности рубца, резистентных к терапии, прогрессирующий периферический рост эрозий на фоне лечения, формирование язвы, появление папилломатозных разрастаний
Пигментная ксеродерма (с дебютом в раннем детском возрасте)	100	Появление на фоне койкилодермии (очагов гипо- и гиперпигментации, атрофии, рубцевания, телеангиоэктазий), бородавчатых разрастаний и доброкачественных опухолей кожи, язв, очагов злокачественного лентиго. Характерно развитие всех типов ЗНО кожи (меланомы, ПКР и БКР), часто множественных
Преканкротный абразивный хейлит Манганотти	9–42	Появление эрозий, кровоточивости даже при легкой травматизации, перифокальное ороговение, в дальнейшем инфильтрация и уплотнение в основании эрозии, появление сосочковых вегетаций на ее поверхности
Хронический (поздний) радиационный дерматит	20	Первый признак малигнизации – длительно существующая, рефрактерная к лечению эрозия, в дальнейшем эволюционирующая в торпидно-текущую язву с массивным инфильтратом в основании, прогрессирующим периферическим ростом, краевым уплотнением язвы с формированием «валика»
Мышьяковый кератоз	100	Уплотнение, воспаление и изъязвление гиперкератотических папул, очагов гиперкератоза
Дегтярный кератоз (вызывается углеводородами)	н/д	Появление на участках атрофии папилломатозных и бородавчатых разрастаний, незаживающей язвы
Трофическая язва	н/д	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Хрящевидное уплотнение краев язвы, спаянное с подлежащими тканями. ▪ Вялое, лишенное грануляций дно язвы, покрытое сероватыми, плотными корками. ▪ Появление папилломатозных разрастаний, вегетаций. ▪ Быстрый рост язвы. ▪ Неэффективность терапии в течение 3 месяцев

Предопухольный фон для развития меланомы

К предшественникам меланомы относятся меланомоопасные невусы – диспластический невус, врожденный невоклеточный невус, а также злокачественное лентиго (предраковый ограниченный меланоз Дюбрейля) [50].

Наиболее значимую группу риска по развитию МК представляют лица, имеющие диспластические (клинически атипичные) невусы, спорадические или семейные. Диспластические невусы (ДН) наблюдаются у 8 % больных с несемейной (спорадической) меланомой и у 90 % больных с наследственной МК. Наличие на коже

ДН должно расцениваться как маркер повышенного риска развития МК. У лиц с множественными ДН риск достигает 6 % (если среди кровных родственников не было меланомы) в течение жизни, 15 % – если наследственность по МК отягощена, и 100 %, если МК была у родственников I степени родства. Особенно значителен риск у пациентов с семейным синдромом диспластических атипичных невусов [64; 149; 150].

Предшественниками меланомы являются и врожденные меланоцитарные невусы, особенно крупные (>20 см), гигантские. Риск раз-

вития МК в течение жизни из мелких врожденных меланоцитарных невусов оценивается в 1–5 %, крупных – 6,3 %, гигантских – от 5 до 20 % [64].

Трансформация злокачественного лентиго в меланому отмечается в среднем у

25–30 % (по некоторым данным до 50 % больных).

Клинические признаки злокачественной трансформации предшественников меланомы представлены в табл. 1.9.2.

Таблица 1.9.2

Клинические признаки, свидетельствующие о возможной малигнизации предшественников меланомы

Предшественники меланомы	Оценка риска злокачественной трансформации	Клинические признаки малигнизации
Злокачественное лентиго	В 22–50 % случаев	Элевация меланотического пятна, появление на его поверхности шелушения, очагов гиперкератоза, новых участков темно-коричневого или черного цвета, или депигментированных зон (усиление степени полихромности очага), появление инфильтрации (уплотнения), неровных фестончатых границ, изменение рельефа очага (появление папул, узлов), перифокальное воспаление, появление зуда
Диспластический невус	При спорадических ДН – от 6 до 18 %. При семейном синдроме множественных ДН – 50–100 %	Изменение размеров пятна, усиление асимметрии, фрагментарное изменение цвета и рельефа пятна, появление более четких границ невуса, субъективных признаков (парестезий, зуда). Изменение состояния поверхности в области бляшек: уплотнение очага, потеря кожного рисунка, блеск
Врожденный меланоцитарный (невоклеточный) невус	Наибольший риск малигнизации при гигантских невусах (10–20 %); при крупных – в 5–6 % случаев; мелких – 1–5 %	Появление на поверхности пигментного пятна выходящих темно-коричневых или черных участков (папул, узлов), фрагментарной депигментации или участков розового цвета, субъективных признаков

Формирование групп диспансерного наблюдения пациентов с меланоцитарными новообразованиями базируется на индивиду-

альной оценке основных факторов риска развития меланомы и их сочетания у конкретного пациента (рис. 1.9.1).

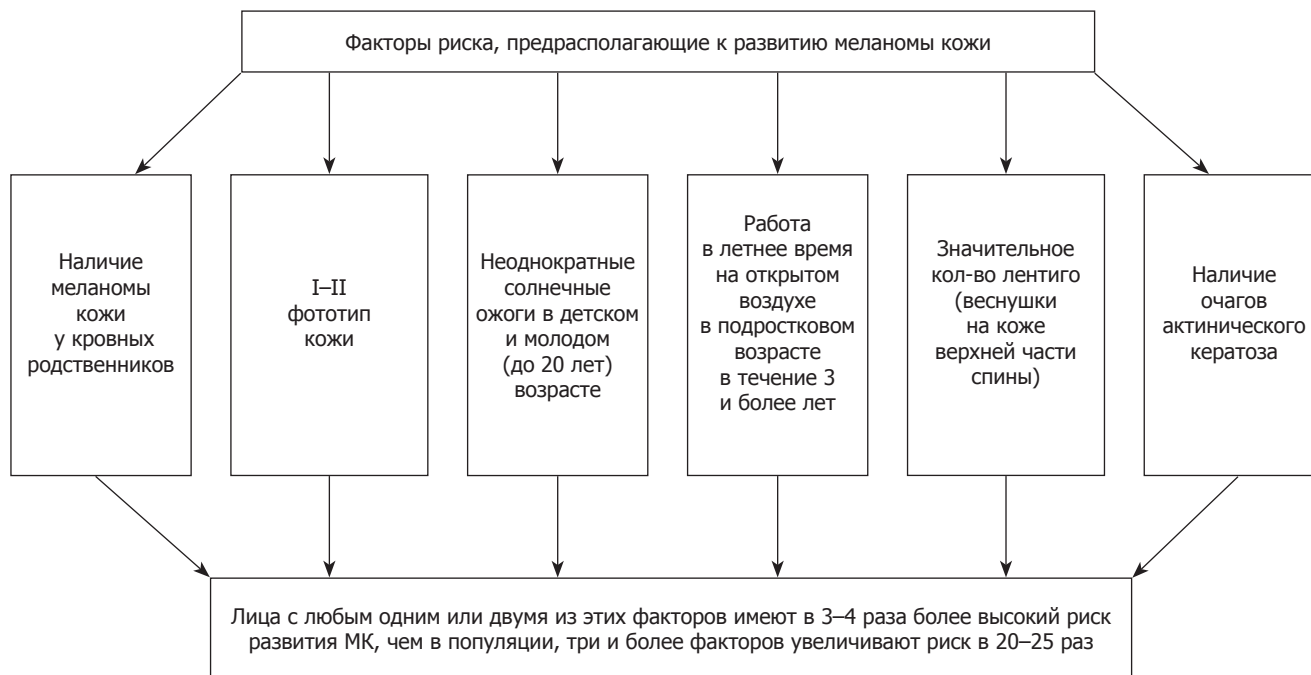


Рис. 1.9.1. Факторы, предрасполагающие к развитию меланомы

Группы диспансерного наблюдения по степени риска развития меланомы

Группа крайне высокого риска:

- меланома в семейном анамнезе;
- отягощенный личный анамнез по меланоме кожи;
- наличие одного или нескольких диспластических невусов, синдрома атипичных родимых пятен;
- сообщение больного об изменении вида «родимого пятна» в течение последнего года.

Группа высокого риска:

- наличие врожденного невоклеточного невуса (особенно гигантского и крупного) или спорадического диспластического невуса, злокачественного лентиго;
- меланома у близкого родственника (родителей, сестры, брата, ребенка);
- неоднократные солнечные ожоги в детстве.

Группа умеренного риска:

- светлая кожа (светочувствительность I или II типа), рыжие волосы, веснушки;
- наличие распространенных приобретенных меланоцитарных невусов;
- признаки фотоповреждения кожи.

Тактика диспансерного наблюдения больных с меланомоопасными невусами

1. Обследование **всего** кожного покрова (включая волосистую часть головы, подошвы, межпальцевые промежутки стоп, аногенитальную область). При семейных невусах – каждые 3 месяца, при спорадических – каждые 6–12 мес. с динамической дерматоскопией и/или СИА-скопией с фотоконтролем. Обучение пациента методике ежемесячного самообследования кожи.

2. Скрининг кровных родственников.

3. Обучение пациента рациональному УФ-режиму и правильному применению фотозащитных средств, блокирующих УФВ и УФА-лучи в ежедневном режиме с солнцезащитным фактором (SPF) не менее 30.

В процессе наблюдения часто приходится решать вопрос об удалении меланоцитарных невусов. Мелкие и средние врожденные МН рекомендуется удалять до 12 лет. При технической сложности или невозможности иссечения крупных и гигантских невусов проводится дальнейшее диспансерное наблюдение больных с динамическим фотоконтролем. Диспластические невусы подлежат хирургической эксцизии в пределах здоровых тканей, отступая от краев не менее 0,5 см с обяза-

тельной верификацией клинического диагноза на основе гистологического исследования с определением степени выраженности дисплазии [149].

Риск малигнизации обычных меланоцитарных невусов (при отсутствии значимых факторов риска) невысок. Малигнизация голубого невуса возможна, но риск невысок; невусов Ота, Ито, Спитц – крайне редко, невуса Беккера – не наблюдалась.

Показания к хирургической эксцизии очага приобретенного меланоцитарного невуса [64]:

- нетипичный внешний вид, подозрение на МК;
- изменение внешнего вида очага: увеличение размера, изменение окраски, приобретение границ неправильной формы; зуд, болезненность, кровоточивость;
- подтверждение злокачественности при эпилюминесцентной микроскопии (дерматоскопии);
- локализация невуса на участках многократного раздражения или участках, недоступных для самостоятельного визуального контроля (волосистая часть головы, подошвы, аногенитальная область, слизистые);
- косметически неприемлемый очаг.

Эксцизия простых меланоцитарных невусов проводится в пределах здоровых тканей [149]. Инцизионная биопсия (иссечение фрагмента пигментного новообразования или его неполное удаление) исключается вследствие возможного риска неблагоприятного развития патологического процесса. Более широкому иссечению подвергаются меланоцитарные невусы с признаками травматизации, дисплазии (не менее чем на 0,5 см, отступая от края новообразования).

Удаление приобретенного МН проводится методом простой полной хирургической эксцизии. После эксцизии обязательно гистологическое исследование.

Деструкцию очага методами электроприжигания, криотерапии или лазерной хирургии проводить нецелесообразно, т. к. эти методы не позволяют провести гистологическое исследование и не обеспечивают полноты эксцизии.

Одним из действенных и необходимых направлений профилактики является своевременное выявление лиц, потенциально угрожаемых по развитию ЗНО кожи, в том числе организованных контингентов при проведении периодических медицинских осмотров.

Профилактика и раннее выявление онкологических заболеваний, в том числе у населения трудоспособного возраста, провозглашены Министерством здравоохранения Российской Федерации одними из приоритетов отечественного здравоохранения.

Снижение инвалидности и смертности от ЗНО кожи может быть достигнуто, в первую очередь, за счет реализации скрининговых программ по активному выявлению больных с раком кожи и меланомой на ранних стадиях злокачественного процесса, пациентов с предраковыми и фоновыми процессами на коже и диспансеризации контингентов риска по возможному развитию ЗНО. При этом лишь системный и комплексный подход с привлечением не только учреждений специализированных служб (онкологической и дерматовенерологической), но и общей лечебной сети, медико-санитарных частей промышленных предприятий, общих врачебных практик, косметологических учреждений, центров профилактики может оказать влияние на онкоэпидемиологическую ситуацию.

Основные направления работы по раннему выявлению больных и профилактике ЗНО кожи

Организационная система, направленная на профилактику и раннее выявление больных с ЗНО кожи, должна включать следующие основные разделы (рис. 1.10.1):

- мониторинг и анализ заболеваемости ЗНО кожи (ее возрастной, гендерной, нозологической структуры);
- анализ показателей, характеризующих состояние организации по раннему выявлению ЗНО кожи (стадийной структуры заболеваемости, первогодичной летальности больных), а также показателей активного выявления больных, их инвалидности и смертности;
- анализ региональных особенностей предопухолевого фона, его клинической и эпидемиологической значимости в развитии ЗНО кожи;
- формирование групп диспансерного наблюдения, дифференцированных по степени потенциального риска развития ЗНО кожи;
- внедрение адекватной системы маршрутизации больных с подозрением на злокачественную патологию кожи и их своевременное обследование;
- систематический экспертный анализ причин поздней диагностики и оперативную взаимную информацию о диагностических ошибках

на различных этапах оказания медицинской помощи больным со ЗНО кожи;

- использование резервов активного выявления больных на всех уровнях медицинского обслуживания населения;

- взаимодействие дерматологической и онкологической служб на постоянной основе.

При проведении экспертного анализа причин поздней диагностики ЗНО кожи мы рекомендуем оценивать следующие параметры: дату появления первых клинических признаков опухоли, наличие предопухолевых изменений кожи, тактику пациента при появлении первых признаков заболевания (самолечение, обращение за медицинской помощью), обстоятельства выявления (обратился самостоятельно, выявлен при профосмотре или смежным специалистом), хронологию диагностического маршрута, предварительные диагнозы и врачебную тактику специалистов, наблюдавших пациента, общую длительность преддиагностического периода. Такой анализ позволяет выявить причины запущенности на «доонкологическом» этапе диагностического маршрута пациентов (несвоевременное обращение больного за врачебной помощью, нетипичная клиническая картина, ошибки в клинической и цитологической диагностике, неполное обследование пациента, отсутствие биопсии и патоморфологической верификации диагноза).

Ежегодный экспертный анализ диагностических ошибок на различных этапах оказания медицинской помощи больным со ЗНО кожи позволяет:

- обозначить типичные клинические ситуации, при которых наиболее часто совершаются диагностические ошибки на амбулаторно-поликлиническом этапе обследования пациентов;

- определить нозологический спектр патологических изменений кожи, имеющих наибольшее дифференциально-диагностическое значение для ЗНО кожи;

- уточнить региональные особенности предопухолевого фона и его клинко-эпидемиологическую значимость в развитии злокачественных опухолей кожи в том или ином регионе;

- выявить территории, учреждения и спектр специалистов, где наиболее часты случаи клинических и тактических ошибок, приведших к поздней диагностике и ее негативным последствиям.

Результатом этого организационного направления работы может быть информационное письмо руководителям соответствующих

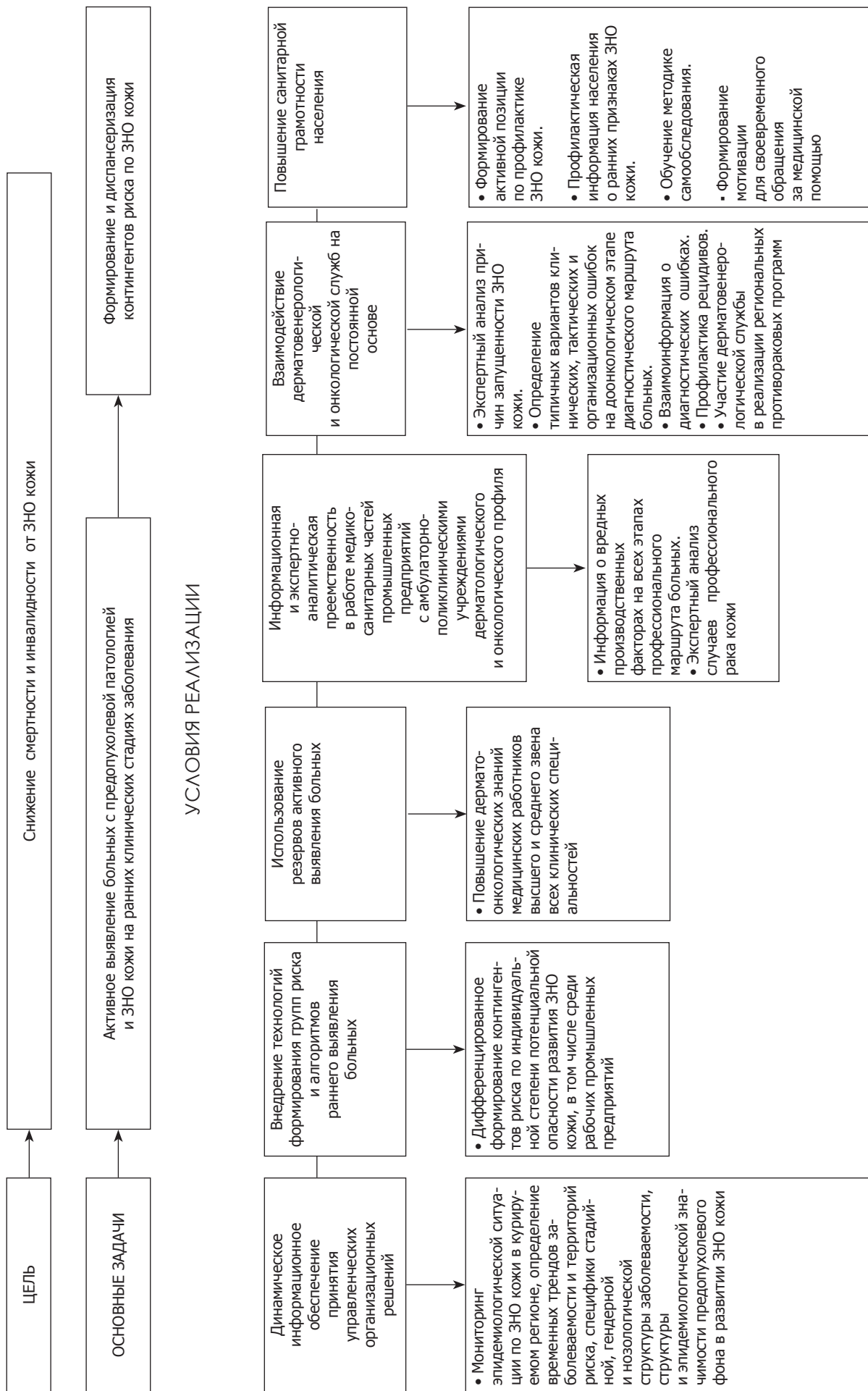


Рис. 1.10.1. Организационная модель по активному выявлению больных злокачественными новообразованиями кожи

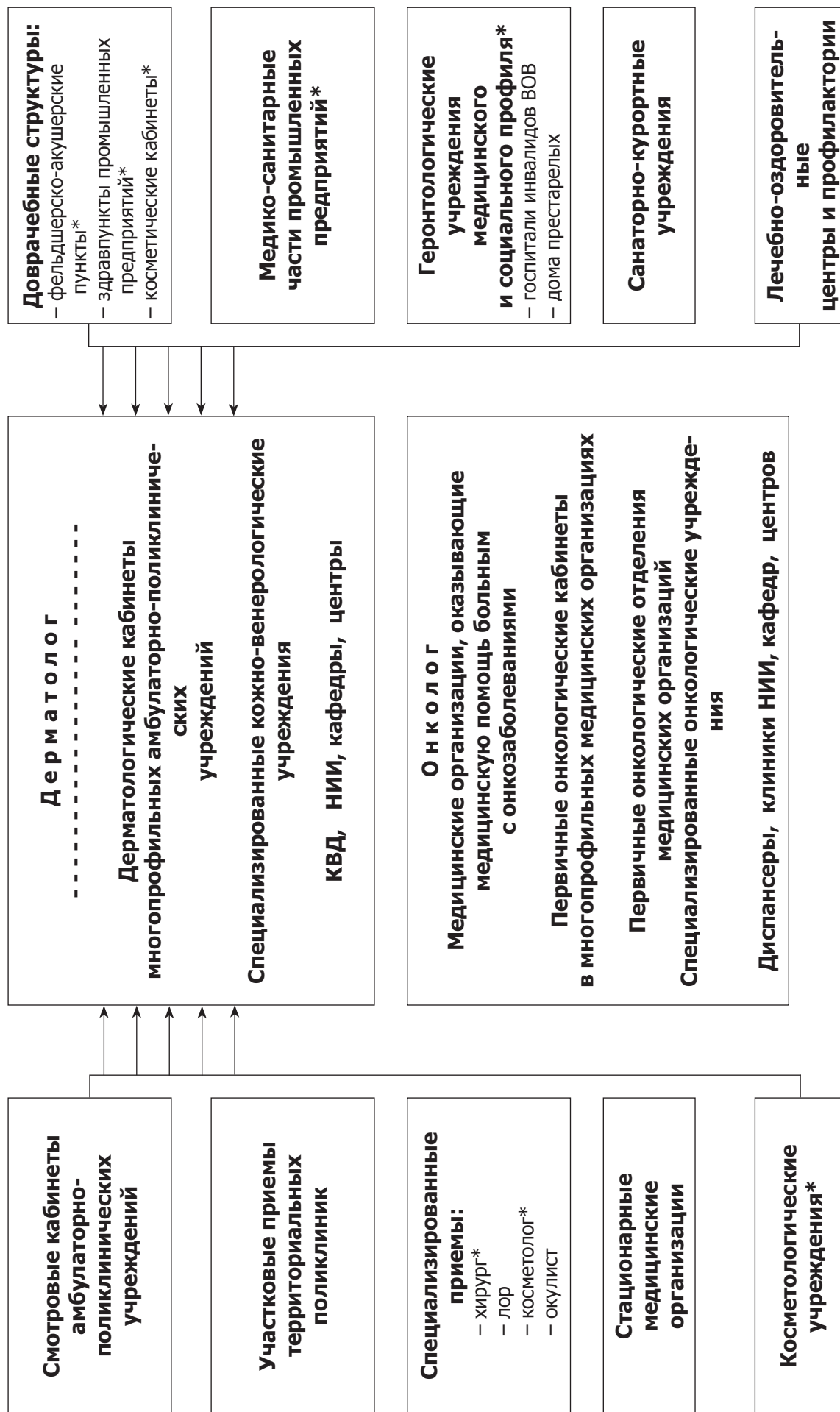


Рис. 1.10.2. Резервы активного выявления больных с онкопатологией кожи

* Специализированные приемы и медико-социальные учреждения, где наиболее вероятно выявление ЗНО кожи.

учреждений или итоговое обсуждение на совместных врачебных конференциях, заседаниях научно-практических обществ, в необходимых случаях – принятие соответствующих управленческих решений различного уровня.

Возможные резервы активного выявления больных с онкопатологией кожи представлены на рис. 1.10.2.

Правила оказания медицинской помощи по профилю «онкология» определены приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “онкология”».

► При подозрении или выявлении у больного онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют больного на консультацию в первичный онкологический кабинет или первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

► Первичная медико-санитарная помощь при ЗНО кожи (меланома, рак) осуществ-

ляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1143н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)».

Дерматоскопия входит в перечень необходимых медицинских мероприятий для диагностики ЗНО кожи наряду с соскобом кожи и цитологическим исследованием материала, биопсией и патоморфологическим исследованием

► Лечение больных со ЗНО кожи проводится онкологом.

► Больные с онкологическими заболеваниями подлежат пожизненному диспансерному наблюдению в онкологическом кабинете или первичном онкологическом отделении медицинской организации, онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

1. Злокачественные новообразования России в 2014 году // Заболеваемость и смертность / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.

2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Гнатюк А. П. и др. Национальная онкологическая программа оказания медицинской помощи онкологическим больным и этапы ее реализации // Рос. онкол. журн. 2009. № 6. С. 43–45.

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015.

4. Кунгуров Н. В., Малишевская Н. П., Кохан М. М., Игликов В. А. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган : Изд-во «Зауралье», 2010.

5. Сергеев А. Ю., Сергеев В. Ю. Дерматоскопия: становление и развитие в России и зарубежом // Клиническая дерматология и венерология. 2008. № 1. С. 4–8.

6. Bradford P. T., Devesa S. S., Anderson W. F. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases // Blood. 2009. Vol. 113 (21). P. 5064–5073.

7. Eder J., Kern A., Moser J., Kitzwogerer M. Frequency of primary cutaneous lymphoma variants in Austria: retrospective data from a dermatology referral

centre between 2006 and 2013 // JEADV. 2015. Vol. 29. P. 1517–1523.

8. Дерматоонкология / под ред. Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочкова, Ю. В. Сергеева. М. : Медицина для всех, 2005.

9. Снарская Е. С., Молочков В. А. Базалиома. М. : Медицина, 2003.

10. Писклакова Т. М. Региональный регистр базальноклеточного рака кожи как основа мониторинга, диспансеризации и оптимизации лечения больных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.

11. Дубенский В. В., Редько Р. В., Гармонов А. А. Новообразования кожи в практике дерматолога / Тверь : Триада, 2002.

12. Дубенский В. В., Гармонов А. А. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи // Вестн. дерматологии и венерологии. 2004. № 6. С. 7–12.

13. Ламоткин И. А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи : атлас. М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2006.

14. Boi S. et al. Epidemiology of skin tumors: data from the cutaneous cancer registry in Trentino, Italy // J. Cutan. Med. Surg. 2003. Vol. 7, Nr 4. P. 300–305.

15. Малишевская Н. П. Злокачественные новообразования кожи как проявления первично-множественного рака // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 1998. № 3. С. 4–6.

16. Важенин А. В., Абдулина Н. А., Вейц В. Е. Первично-множественный синхронно-метахронный ба-

зально-клеточный рак кожи лица // Вестн. дерматологии и венерологии. 1986. № 12. С. 49–50.

17. Хлебникова А. Н. Базально-клеточный рак кожи у молодых // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2003. № 2. С. 6–8.

18. Малишевская Н. П., Стародубов В. И., Малишевская Е. Г. Эпидемиологические и клинимо-морфологические особенности базально-клеточного рака кожи нетипичной локализации // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2000. № 2. С. 9–11.

19. Молочков В. А., Снарская Е. С. К вопросу о метастазировании базально-клеточного и метатипического рака кожи // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2003. № 1. С. 9–12.

20. Власов В. И., Мануйленко Б. А. Базалиома кожи головы с деструкцией костей свода черепа и прорастанием в твердую мозговую оболочку // Вестн. дерматологии и венерологии. 1975. № 7. С. 62–65.

21. Ильин И. И., Карповская О. Г., Михеева А. П. О базалиомах с деструктирующим ростом // Вестн. дерматологии и венерологии. 1978. № 1. С. 56–59.

22. Тарасенко Г. Н., Максимов В. М., Аванесян Р. и др. Гигантская базалиома метатипического типа волосистой части головы с деструкцией костей черепа и метастазами // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2008. № 2. С. 4–7.

23. Хлебникова А. Н., Казанцева А. Н. Гистологические варианты базально-клеточного рака кожи // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2000. № 2. С. 4–9.

24. Челюканова М. В., Молочков В. А., Снарская Е. С. Поверхностная форма базально-клеточного рака кожи: клинимо-морфологические особенности // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2007. № 5. С. 48–53.

25. Снарская Е. С., Молочков В. А., Белова Н. И. и др. Поверхностная форма базалиомы в генитальной области // Рос. журн. кожных и венерических болезней, 2008. № 5. С. 14–16.

26. Боулинг Джонатан. Диагностическая дерматоскопия : ил. руководство / пер. с англ. под ред. А. А. Кубановой. М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2013.

27. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М. и др. Патоморфология болезней кожи. М. : Медицина, 2003.

28. Молочков В. А., Королева Л. П., Хлебникова А. Н. К однокурсовой интерферонотерапии поверхностной и нодулярной форм базалиомы // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2007. № 4. С. 11–12.

29. Романенко Ю. С., Каплан М. А., Попучиев В. В. и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2004. № 6. С. 6–9.

30. Снарская Е. С. Лечение базально-клеточного и метатипического рака кожи внутритканевым введением препаратов интерферона // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2005. № 1. С. 8–16.

31. Rosseeuw D., Katsambas A. D., Hachem J. P. Карцинома базально-клеточная // Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти ; пер. с англ. 2-е изд. М. : МЕД-информ, 2009. С. 199–211.

32. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология : атлас-справочник / пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл-«Практика», 1999. С. 230–235.

33. Кожные и венерические болезни : справочник / под ред. О. Л. Иванова. М. : Медицина, 1997. С. 240–242.

34. Елькин В. Д., Митрюковский Л. С., Лысов А. Ю. Практическая дерматоонкология : руководство по опухолям кожи, опухолеподобным заболеваниям и связанным с ними синдромам : справ. изд. М. : Практическая медицина, 2014.

35. Ламоткин И. А. Клиническая дерматоонкология : атлас. М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2011.

36. Родионов А. Н., Разнатовский К. И. Дерматогистология : руководство для врачей. СПб., 2006.

37. Mackenzie-Wood A. et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease // J. Am. Acad. Dermatol. 2001. Vol. 44 (3). P. 462–470.

38. Wong T. W. et al. Photodynamic therapy for Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) of the digit // Dermatol. Surg. 2001. Vol. 27(5). P. 452–456.

39. Balda V.-R. Эритроплазия Кейра // Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти ; пер. с англ. 2-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2009. С. 523–524.

40. Giannotti B., Giorgi V. de. Карцинома плоскоклеточная // Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти ; пер. с англ. 2-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2009. С. 212–215.

41. Анищенко И. С. К вопросу о возникновении рака кожи у больных псориазом // Вестн. дерматологии и венерологии. 1990. № 11. С. 25–29.

42. Лалаева А. М., Левинтова Г. И., Деменкова Н. В. Люпус-карцинома // Вестн. дерматологии и венерологии. 1981. № 7. С. 53–55.

43. Забель Е., Люговская Д., Пшибор Л. и др. Бородавчатый спиоцеллюлярный рак, развившийся на месте остроконечных кондилом // Вестн. дерматологии и венерологии. 1980. № 12. С. 51–52.

44. Молочков В. А. Кератоакантома: диагностика, лечение. М. : Изд-во «БИНОМ», 2006.

45. Поткаев Н. С., Курдина М. И. Башилов В. П. Хронический рентгеновский дерматит с трансформацией в первично множественный рак кожи // Вестн. дерматологии и венерологии. 1991. № 9. С. 36–39.

46. Демидов Л. В., Утяшев И. А., Харкевич Г. Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины // Consilium Medicum : прил. к журн. : Дерматология, 2013. № 2–3. С. 42–47.

47. Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю., Маркина И. Т. и др. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи // Энциклопедия клинической онкологии : руководство для практических врачей / М. И. Давыдов и др. М. : РЛС, 2005. С. 341–364.

48. World Health Organization, Skin cancers [Electronic resource]. Mode of access: www.who.int. (last accessed: 15. Sept. 2011).

49. Опухоли меланогенной системы // Дерматоонкология / под ред. Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочкова, Ю. В. Сергеева. Ч. 2. Разд. 1. М. : Медицина для всех, 2005. С. 141–219.

50. Анисимов В. В., Вагнер Р. И., Барчук А. С. Меланома кожи (эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика). СПб. : Наука, 1995.
51. Беренбейн Б. А., Вавилов А. М. Опухоли кожи // Кожные и венерические болезни : руководство для врачей / под ред. Ю. К. Скрипкина. М. : Медицина, 1996. Т. 3. Гл. 7. С. 148–219.
52. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано А. Л., Сюрмонд Д. Дерматология : атлас-справочник / пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл– «Практика», 1999. С. 188–215, 969–978.
53. Дубенский В. В., Вавилов А. М., Гармонов А. А., Дубенский Вл. В. Опухоли кожи // Клиническая дерматовенерология : руководство для врачей / под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. Т. 2. С. 616–676.
54. Ламоткин И. А. Меланоцитарные поражения кожи // Клиническая дерматоонкология : атлас. М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2011. С. 153–198.
55. Борисова Т. Н., Кудрявцева Г. Т. Акральная меланома кожи. Клиника, диагностические особенности и результаты лечения // Вестн. дерматологии и венерологии. 2006. № 1. С. 43–45.
56. Stolz W., Rieman A., Cagnetta A. B., Pillet L., Abmayer W., Holzle D., Bilek P., Nachbar F. et al. ABCD rule of dermatoscopy: A new practical method for early recognition of malignant melanoma // European J. of Dermatol. 1994. Vol. 47, Nr. 7. P. 521–527.
57. Соколов Д. В., Булычева И. В., Демидов Л. В. и др. Дерматоскопия пигментных новообразований кожи. М. : Лидер, 2009.
58. Стелиос Минас, Суколин Г. И., Смоляникова В. А., Крипицер О. А. Диспластический меланоцитарный невус // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2006. № 5. С. 7–9.
59. Ackerman A. B. Dysplastic nevus // Am. J. Surg. Pathol. 2000. Vol. 24(5). P. 757–8.
60. Elder D. E. Dysplastic naevi: An update // Histopathology. 2010. Vol. 56(1). P. 112–20.
61. Marinkovic M., Janjic Z., Nicolich J. Dysplastic nevus – a risk factor of developing skin melanoma clinical and epidemiological study with retrospective review of literature // Med. Pregl. 2011. Vol. 64(5–6). P. 315–8.
62. Саламова И. В., Мордовцева В. В. Проблемы диагностики диспластических меланоцитарных невусов // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2016. № 19(1). С. 4–6.
63. Annessi G., Cattaruzza M. M., Abena D. et al. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi // J. Am. Acad. Dermatol. 2001. Vol. 45(1). P. 77–85.
64. Stavrianeas N. G., Katoulis A. C. Невусы (доброкачественные меланоцитарные) // Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти ; пер. с англ. 2-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2009. С. 342–352.
65. Паршикова С. М. Опухолеподобные процессы (невусы) и опухоли из пигментообразующей ткани (меланомы) // Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека : руководство : в 2 т. / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смоляникова, Д. С. Саркисова. 4-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 1993. Т. 2. С. 558–579.
66. Селюжицкий И. В., Анфилов С. В., Мурзо А. В. Ошибки в диагностике и лечении подногтевой меланомы // Рос. онкол. журн. 2004. № 4. С. 33–34.
67. Конопацкова О. М. Лечение меланомы кожи в амбулаторных условиях // Рос. онкол. журн. 2006. № 3. С. 38–41.
68. Фрадкин С. З., Залуцкий И. В. Меланома кожи. Минск : Беларусь, 2000.
69. Ильин И. И. Необычный случай гигантской меланомы // Вестн. дерматологии и венерологии. 1992. № 5. С. 31–36.
70. Паршикова С. М. Опухолеподобные процессы (невусы) и опухоли из пигментообразующей ткани (меланомы) // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека : руководство для врачей : 2 т. / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смолянинова, Д. С. Саркисова. М. : Медицина, 1993. Т. 2. С. 559–587.
71. Молочков В. А. Меланоцитарные невусы и их связь с меланомой // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 1998. № 2. С. 68–76.
72. Малишевская Н. П. Клиническое и эпидемиологическое значение предопухолевого фона в развитии злокачественных новообразований кожи // Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика / Н. В. Кунгуров, Н. П. Малишевская, М. М. Кохан. – Курган : Изд-во «Зауралье», 2010. С. 91–124.
73. Green A. E., MacLennan R., Siskind V. Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma // Int. J. Cancer. 1985. Vol. 35. P. 297–300.
74. Соколова А. В. Клиническая дифференциальная диагностика меланоцитарных невусов кожи с применением метода поверхностной дерматоскопии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2003.
75. Кудрявцева Г. Т., Борисова Т. Н., Неборак Ю. Т., Курильчик А. А. Клинико-диагностические особенности акральной меланомы кожи и результаты комбинированного лечения // Рос. онкол. журн. 2006. № 1. С. 14–17.
76. Bono A., Maulchi A. et al. // Med. Res. 2001. Vol. 11, Nr 5. P. 491–494.
77. Конопацкова О. М., Оркин В. Ф., Завьялов А. И. Акральная лентигинозная меланома кожи, сочетающаяся с микотической инфекцией стоп и ногтей // Журн. дерматологии, венерологии и косметологии. 1996. № 1. С. 35–36.
78. Малишевская Н. П. Клинико-эпидемиологические особенности злокачественных новообразований кожи на Среднем Урале (влияние экологических факторов, предопухолевый фон, организация раннего выявления и профилактики) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
79. Конопацкова О. М., Гречишников Т. В. Заболеваемость базальноклеточным раком кожи в Самаре // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2004. № 4. С. 12–15.
80. Хлебникова А. Н., Кладова А. Ю., Кириченко Н. А., Сарханн В. С. К проблеме гигантских базалиом // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 1. С. 9–12.
81. Takemoto S., Fukamizu H., Yamanaka K. et al. Giant basal cell carcinoma: improvement in the quality of life after extensive resection // Scand J. Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2003. Vol. 37, Nr 3. P. 181–185.
82. Юцковский А. Д., Федорова Е. Б., Мельник Э. Н. Случай педжетоидной базалиомы // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 1998. № 4. С. 21–22.

83. Northington M., Tamburin L., Hanza S. et al. Giant basal cell carcinoma associated with human papillomavirus infection // *J. Cutan. Pathol.* 2004. Vol. 31, Nr 2. P. 174–178.
84. Piteiro A. B., Perez-Espana L., Hervella M. et al. Giant basal cell carcinoma // *J. Dermatol.* 2003. Vol. 30, Nr 7. P. 573–575.
85. Организация раннего выявления больных со злокачественными новообразованиями кожи : метод. рекомендации Минздрава России. 99/105 / Н. П. Малишевская, В. И. Стародубов, Г. Н. Чайковский. Екатеринбург, 2000.
86. Дерматоонкология / под ред. Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочкова, Ю. В. Сергеева. М. : Медицина для всех, 2005. С. 101–114.
87. Клиническая дерматоонкология : атлас / И. А. Ламоткин. М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2011. С. 17–23.
88. Снарская Е. С. Клинические и иммуноморфологические критерии диагностики метатипического типа базалиом кожи и его лечение : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
89. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» : приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915-н [Электронный ресурс]. URL: <http://ivo.garant.ru>. (дата обращения: 05.05.2016)
90. Сергеев Ю. Ю., Олисова О. Ю., Сергеев В. И. Возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи // *Фарма-тека : Дерматология / Аллергология.* 2016. С. 17–21.
91. Johr R. H., Stolz W. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997. Vol. 37. P. 512.
92. Stolz W., Braun-Falco P. et al., eds. *Color Atlas of Dermatoscopy.* Oxford : Blackwell scientific Publication, 1994.
93. Argenziano G., Fabbrocini G, Garli P. et al. Clinical and dermoscopic: criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999. Vol. 40. P. 61–68.
94. Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy // *Lancet Oncol.* 2002. Vol. 3. P. 159–65.
95. Skin Lesions With Digital Dermoscopy: Risks and Benefits // *Arch Dermatol.* 2002. Vol. 138. P. 1379.
96. Дерматоскопия / Р. Джор, Х. П. Соер, Дж. Арджентиано и др ; пер. с англ. под ред. Л. В. Демидова. М. : ООО «Рид Элсивер», 2010.
97. Штольц В., Браун-Фалько О., Билер П. и др. Диагностика пигментных поражений кожи : пер. с нем. М. : Медицина для всех, 2007.
98. Stolz W., Braun-Falco P., Bitek P. et al. *Color Atlas Dermoscopy.* Oxford, 2002.
99. Малишевская Н. П., Соколова А. В. Современные методы неинвазивной диагностики меланомы кожи // *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2014. № 4. С. 46–53.
100. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология» : приказ Минздравсоцразвития России от 15 ноября 2012 г. № 924-н [Электронный ресурс]. URL: <http://ivo.garant.ru>. (дата обращения: 05.05.2016).
101. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «косметология» : приказ Минздравсоцразвития России от 18 апреля 2012 г. № 381-н [Электронный ресурс]. URL: <http://ivo.garant.ru>. (дата обращения: 05.05.2016).
102. Радионов В. Г., Радионов Д. В. Новые подходы к ранней диагностике меланомы и пигментных невусов // *Перспективы медицины и биологии.* 2011. Т. 3.
103. Харатишвили Т. К., Бельшева Т. С., Вишневская Я. А., Коловякова А. А., Алиев М. Д. Особенности дифференциальной диагностики меланомы кожи современными неинвазивными методами визуализации // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2010. № 2 (9). С. 5–14.
104. Tardos A., Murdoch R., Stevenson J. Digital image referral for suspected skin malignancy – a pilot study of 300 patients // *J. of Plastic, reconstructive and aesthetic surgery.* 2009. Vol. 62.
105. Moncrieff M., Cotton S., Claridge E., Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions // *The British J. of Dermatology.* 2002. Vol. 146 (3). P. 448–57.
106. Moncrieff M. Use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma // *The British J. of Dermatology.* 2008. Vol. 158 (2). P. 422–423.
107. Emery J. D., Walter F. M., Morris P. C., Humphrys E., Hall P. N. et al. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: randomised controlled trial // *BMJ.* 2012. Vol. 345. P. 4110.
108. Hunter J. E. Triaging suspicious pigmented skin lesions in primary care using the SIAScope // MD Thesis. University of Cambridge, 2008.
109. Hall P. N., Hunter J. E., Walter F. M. et al. Use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma // *The British J. of Dermatology.* 2008. Vol. 2.
110. Glud M., Gniadecki R., Drzewiecki K. T. Spectrophotometric intracutaneous analysis versus dermoscopy for the diagnosis of pigmented skin lesions: prospective, double-blind study in a secondary reference centre // *Melanoma Res.* 2009. Vol. 19 (3). P. 176–179.
111. Glud M., Gniadecki R., Drzewiecki K. T. Spectrophotometric intracutaneous analysis versus dermoscopy for the diagnosis of pigmented skin lesions: prospective, double-blind study in a secondary reference centre // *Melanoma Res.* 2009. Vol. 19(3). P. 176–179
112. Terstappen K., Larkö O., Wennberg A. M. Pigmented basal cell carcinoma- comparing the diagnostic methods of SIAScopy and dermoscopy // *Acta Dermato-venerologica.* 2007. Vol. 87. P. 238–242.
113. Vestergaard M. E., Macaskill P., Holt P. E., Menzies S. W. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting // *The British J. of Dermatology.* 2008. Vol. 159 (3). P. 669–676.
114. Волков И. А., Фриго Н. В., Знаменская Л. Ф., Катунина О. Р. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине // *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2014. № 1. С. 17–24.
115. Кубанова А. А., Чикин К. К., Штиршнайдер Ю. Ю., Катунина О. Р. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия *in vivo* в диагностике

меланоцитарных новообразований кожи // Вестн. дерматологии и венерологии. 2014. № 3. С. 85–94.

116. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Смольянкина В. А., Грибанов Н. В., Махакова Ю. В. Диагностическая значимость метода конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии // Вестн. дерматологии и венерологии. 2015. № 3. С. 67–74.

117. Eichert S., Mohrle M., Breuninger H., Rocken M., Garbe C., Bauer J. Diagnosis of cutaneous tumors with *in vivo* confocal laser scanning microscopy // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2010. Vol. 8(6). P. 400–410.

118. Gonzalez S., Gilaberte-Calzada Y. *In vivo* reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology. International // J. of Cosmetic Science. 2008. Vol. 30(1). P. 1–17.

119. Rajadhyaksha M., Grossman M., Esterowitz D., Webb R. H., Anderson R. R. *In vivo* Confocal Scanning Laser Microscopy of Human Skin: Melanin Provides Strong Contrast // J. Invest. Dermatol. 1995. Vol. 104(6). P. 946–52.

120. Langley R. G., Walsh N., Sutherland A. E., Propperova I., Delaney L., Morris S. F., Gallant C. The diagnostic accuracy of *in vivo* confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study // Dermatology. 2007. Vol. 215(4). P. 365–72.

121. Pellacani G., Guitera P., Longo C., Avramidis M., Seidenari S., Menzies S. The impact of *in vivo* reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions // J. Invest. Dermatol. 2007. Vol. 127(12). P. 2759–65.

122. Curiel-Lewandrowski C., Williams C. M., Swindells K. J., Tahan S. R., Astner S., Frankenthaler R. A., González S. Use of *in vivo* confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches // Arch Dermatol. 2004. Vol. 140(9). P. 1127–32.

123. Hofmann-Wellenhof R., Wurm E. M., Ahlgrim-Siess V., Richtig E., Koller S., Smolle J., Gerger A. Reflectance confocal microscopy—state-of-art and research overview // Semin. Cutan. Med. Surg. 2009. Vol. 28(3). P. 172–9.

124. Gareau D., Hennessy R., Wan E., Pellacani G., Jacques S. L. Automated detection of malignant features in confocal microscopy on superficial spreading melanoma versus nevi // J. Biomed. Opt. 2010. Vol. 15(6). P. 061713.

125. Ahlgrim-Siess V., Hofmann-Wellenhof R., Cao T., Oliviero M., Scope A., Rabinovitz H. S. Reflectance confocal microscopy in the daily practice // Semin Cutan. Med. Surg. 2009. Vol. 28(3). P. 180–189.

126. Stevenson A. D., Mickan S., Mallett S., Ayya V. Systematic review of diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for melanoma diagnosis in patients with clinically equivocal skin lesions // Dermatol. Pract. Concept. 2013. Vol. 3 (4). P. 19–27.

127. Сандерсон К. В. Предраковые состояния кожи // Предраковые состояния / под ред. Р. Л. Картера ; пер. с англ. М. : Медицина, 1987. С. 93–112.

128. Ключарева С. В. Эпителиальные образования и факультативные преанкерозы кожи: эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика и лечение высокоэнергетическим лазерным излучением : дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007.

129. Молочков В. А., Казанцева И. А., Кунцевич Ж. С., Бочкарева Е. В. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак. М. : Изд-во «БИНОМ», 2006.

130. Каламкарян А. А., Самсонов В. А. К вопросу о малигнизации верруциформной эпидермодисплазии Левандовского – Лютца // Вестн. дерматологии и венерологии. 1977. № 11. С. 48–51.

131. Chuang T. Y., Tge J., Crippis D. J. A preliminary study on the link Between PUVA and skin cancer // Int. J. Dermatol. 1989. Vol. 28(7). P. 438–440.

132. Анищенко И. С. К вопросу о возникновении плоскоклеточного рака кожи больных псориазом // Вестн. дерматологии и венерологии. 1990. № 11. С. 25–29.

133. Jupta A. K., Stern R. S., Swanson N. A., Anderson Th. F. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens plus ultraviolet A // J. Am. Acad. Dermatol. 1988. Vol. 19(1). P. 67–76.

134. Stern R. S. The PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA // J. Am. Acad. Dermatol. 2001. Vol. 44(5). P. 755–61.

135. Анищенко И. С., Важенин А. В. Плоскоклеточный рак кожи : руководство для врачей. Челябинск, 2000.

136. Аргун В. М., Петровичев Н. Н., Яворский В. В., Дворова Е. К. Многофакторный анализ в прогнозировании частоты появления рецидивов, метастазов и выживаемости больных плоскоклеточным раком кожи // Вопр. онкологии. 1989. Т. 35 (12). С. 1430–1436.

137. Молочков В. А. Рак кожи при генетических кожных синдромах // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2000. № 3. С. 4–14.

138. Schwartz R. A., Torre D. The Muir-Torre syndrome: a 25 year retrospect // J. Am. Acad. Dermatol. 1995. Vol. 33. P. 90–104.

139. Squamous cell carcinoma complicating recessive dystrophic epidermolysis bullosa-Hallopeau-Siemens: a report of four cases / A. Dammak et al. // International J. of Dermatol. 2009. Vol. 48(6). P. 588–591.

140. Акимов В. Г., Братцева Е. В. Современные методы лечения актинического кератоза // Вестн. дерматологии и венерологии. 2008. № 2. С. 43–48.

141. Снарская Е. С., Борисова А. И., Чангян К. А. Развитие множественных опухолей различного генеза в процессе фотостарения кожи // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2011. № 4. С. 13–18.

142. Ackerman A. B., Mones J. M. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155. P. 9–22.

143. Camacho-Martinez F. M. Актинический кератоз // Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти ; пер. с англ. 2-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2009. С. 25–29.

144. Rowert-Huber J., Patel M. J., Forschner T. et al. Actinic keratosis is an early *in situ* squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification // Br. J. Dermatol. 2007. Vol. 156 (Suppl. 3). P. 8–12.

145. Stockfleth E., Kerl H. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses // Eur. J. Dermatol. 2006. Vol. 16(6). P. 599–606.

146. Малишевская Н. П., Бакуров Е. В., Пазина М. В. Актинический кератоз: обзор литературы // Урал. мед. журн. 2011. № 8 (86). С. 90–96.

147. Zalaudek I., Giacomel J., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R., Micantonio T., Di Stefani A., et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis // *Br. J. Dermatol.* 2006. Vol. 155(5). P. 951–6.
148. Sterry W. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the Management of Actinic Keratoses. Source [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.euroderm.org>. (дата обращения: 05.05.2016)
149. Червонная Л. В., Колобяков А. А. Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика меланоцитарных новообразований кожи. Медицинская технология (Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФС-2005/010 от 11 мая 2005 г.) // Экспертная и клиническая дерматокосметология. 2005. № 2. С. 32–42.
150. Милтон Дж. Ш. Часто встречающиеся злокачественные опухоли кожи // Фицпатрик Дж. Е., Элинг Дж. Л. Секреты дерматологии / пер. с англ. М. ; СПб. : Изд-во БИНОМ ; Невский диалект, 1999. С. 341–348.

ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ

Проблема своевременной диагностики и эффективного лечения первичных лимфом кожи (ПЛК), как и других новообразований, является одной из наиболее актуальных проблем медицины, затрагивает многие аспекты жизни общества и поэтому имеет статус государственной [1].

Первичные кожные лимфомы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых обусловлено неопластической пролиферацией в коже клонов Т-лимфоцитов, НК-клеток или В-лимфоцитов, аффиных к кожной ткани. Классификация первичных кожных лимфом, представленная Всемирной организацией здравоохранения и Европейской организацией по исследованию и терапии рака (WHO-EORTC), в настоящее время считается общепризнанной [2; 3]. Установлено, что при ПЛК пролиферация патологического клона лимфоцитов на начальных этапах развития процесса первично возникает исключительно в коже, что определяет локализацию патологического процесса и наличие субъективной симптоматики, напоминающие таковые при ряде дерматологических заболеваний, а значит, врачом «первого контакта» также являются специалисты-дерматовенерологи.

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи (Т-ПЛК) составляют подавляющее большинство из диагностируемых лимфом кожи, достигая, по данным разных авторов, от 65 до 90 % от всех зарегистрированных случаев, а среди данной категории ПЛК наиболее часто встречается грибовидный микоз [1; 2; 4]. Т-ПЛК относятся к наиболее тяжелым пролиферативным поражениям кожи с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом.

Актуальность обращения к проблеме ПЛК определяется отсутствием достоверных данных о заболеваемости в территориях РФ; объективной сложностью диагностики на ранних стадиях развития заболевания; сложностью проведения терапии, что подчас связано с отсутствием междисциплинарного взаимодействия с онкологами и гематологами, а также с отсутствием современных организационных решений по осуществлению специализированной помощи больным ПЛК [5; 6].

По данным литературы, заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в мире варьирует от 0,3 до 1,18 случаев на 100 тыс. населения и продолжает увеличиваться, а в США, по данным эпидемиологических исследований, количество вновь диагностируемых ЗЛК за последние 30 лет утроилось [5–7].

Проведенные ранее исследования показали, что изучение заболеваемости ПЛК населения Российской Федерации по стандартизованным учетным и отчетным данным затруднено из-за неполноценности существующей системы статистического учета: так в статистических отчетных формах (основанных на использовании МКБ 10 пересмотра) повсеместно ПЛК подлежат учету в общем разделе злокачественных новообразований (С00–С97), в рубрике злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани (С81–С96) и теряются в группе злокачественных лимфом (С84), где первичные кожные лимфомы регистрируются вместе с другими периферическими лимфомами. Таким образом, существующая система статистического учета позволяет судить о заболеваемости ПЛК лишь косвенным путем, основываясь на динамике изменений всей группы злокачественных новообразований лимфоидной ткани.

Анализ данных литературы по проблеме ПЛК свидетельствует о возрастающем внимании специалистов к лимфопролиферативным заболеваниям кожи, заболеваемость которыми по данным зарубежных исследователей неуклонно возрастает в промышленно развитых странах. В то же время проведенные собственные исследования позволили констатировать недостатки и сложности в организации оказания специализированной медицинской помощи больным ПЛК в территории РФ. Так, Н. В. Кунгуровым и соавторами (2010) был установлен низкий уровень регистрации ПЛК в территориальных кожно-венерологических диспансерах (31,4 %) и полное отсутствие диагностированных случаев в 68,6 % учреждений; недостаточное внимание к формированию группы диспансерного наблюдения больных с подозрением на развитие лимфом кожи. Выявлены факторы, определяющие неудовлетворительный уровень диагностирования ПЛК, в том числе на ранних стадиях развития заболевания, что связано с недостаточным кадровым и ресурсным обеспечением, низкой диагностической активностью и трудностями во взаимодействии со смежными специалистами. Установлена низкая терапевтическая активность специалистов, дерматовенерологов, недостаточное использование стандартных и воспроизводимых в дерматовенерологических учреждениях методов патогенетической терапии ПЛК (ФХТ, системные ретиноиды, интерфероны, экстракорпоральный фотоферез), что частично имеет объективные причины [1].

2.1. ОБЩЕЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЛК

Первичные кожные лимфомы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых обусловлено неопластической пролиферацией в коже клонов Т-лимфоцитов, НК-клеток или В-лимфоцитов, аффинных к кожной ткани.

Классификация первичных кожных лимфом, представленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Европейской организацией по исследованию и терапии рака (WHO-EORTC), в настоящее время считается общепризнанной [3].

WHO-EORTC-классификация кожных лимфом

Т- и НК-клеточные лимфомы кожи

Грибовидный микоз

Подтипы грибовидного микоза:

- фолликулотропный грибовидный микоз;
- педжетоидный ретикулез;
- синдром гранулематозной вялой кожи.

Синдром Сезари

Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых

Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания:

- первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи;
- лимфоматоидный папулез.

Подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная

Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома

Кожная δ/γ +Т-клеточная лимфома

Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома из клеток малых и средних размеров.

В-клеточные лимфомы кожи

Первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны

Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра

Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей

Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, другая

Интраваскулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Гемодермии из клеток-предшественников

CD4+/CD56+ гемодермия (бластная НК-клеточная лимфома)

2.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ Т-КЛЕТОЧНЫХ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Грибовидный микоз (рис. 2.2.1; 2.2.2) – наиболее часто встречаемая форма первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с наличием церебриформных ядер, сопровождающаяся этапностью клинических проявлений в виде пятен, бляшек и опухолей.

Чаще всего встречается у лиц мужского пола в возрасте 40–60 лет. В настоящее время общепринятой является клональная теория, согласно которой развитие грибовидного микоза инициируется воздействием различных факторов (ретровирусы, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, профессиональные вредные производственные факторы в химической, нефтеперерабатывающей, машиностроительной промышленности и в сельском хозяйстве) у генетически предрасположенных

пациентов. Предрасполагающим фоном для развития грибовидного микоза могут являться хронические дерматозы.

Выделяют 3 клинических стадии развития грибовидного микоза (классическая форма Алибера – Базена): пятнисто-эритематозную, инфильтративно-бляшечную и опухолевую.

Эритематозная стадия заболевания характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений и может протекать под маской хронических воспалительных дерматозов, проявляясь на коже различными эритемами, уртикарноподобными, псориазо- и экзематозноподобными элементами, различной формы и очертаний, буровато-красного цвета, с наличием или отсутствием шелушения. Зуд при этом выражен умеренно или отсутствует. Высыпания могут спонтанно исчезать или существовать годами, плохо поддаваясь лечению.



Рис. 2.2.1. Грибовидный микоз, IV стадия

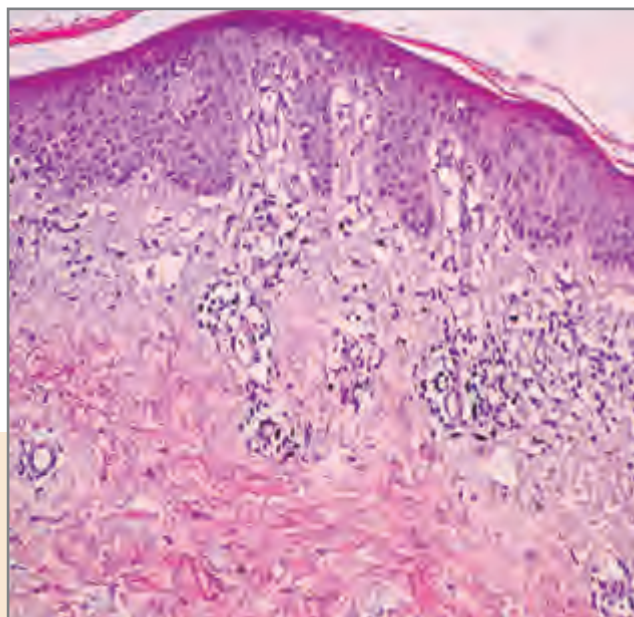


Рис. 2.2.2. Грибовидный микоз, пятнисто-эритематозная стадия. В верхних отделах дермы очаговый инфильтрат с эпидермотропизмом. Лимфоидные клетки проникают в базальный слой эпидермиса. Окраска гематоксилином-эозином, x200

В **инфильтративно-бляшечную стадию** (рис. 2.2.3; 2.2.4) на месте эритематозных пятен появляются инфильтрированные бляшки различной величины, розово-красной или синюшной окраски, нередко склонные к группировке. Их поверхность может быть как гладкой, так и с

мелкопластинчатым шелушением. Разрешаются бляшки медленно и неравномерно, на их месте формируется атрофия кожи и бурая пигментация. Часто имеет место ладонно-подошвенный гиперкератоз, диффузное поредение волос, белый дермографизм.



Рис. 2.2.3. Грибовидный микоз, инфильтративно-бляшечная стадия

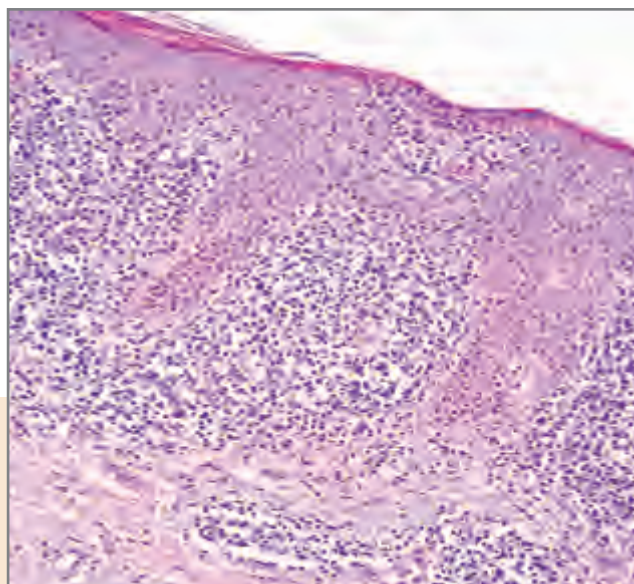


Рис. 2.2.4. Грибовидный микоз, инфильтративно-бляшечная стадия. В дерме полосовидный инфильтрат с выраженным эпидермотропизмом. Лимфоидные клетки проникают в эпидермис и образуют микроабсцессы Потрие. Окраска гематоксилином-эозином, x200

Иммуногистохимическое исследование (рис. 2.2.5; 2.2.6) кожи больных грибковым микозом демонстрирует преобладание в эпидермисе и в дермальном инфильтрате Т-лимфоцитов хелперно-индукторной субпопуляции (CD4+) над лимфоцитами супрессорно-цитотоксического фенотипа (CD8+).

Опухолевая стадия (рис. 2.2.7; 2.2.8; 2.2.9) характеризуется появлением в области существующих бляшек и на неизменной ранее коже плотно-

эластических, с гладкой и блестящей поверхностью, ярко-красных в начале, затем синюшных опухолей. Достигнув определенной величины, на их поверхности образуются эрозии и изъязвления. В патологический процесс вовлекаются региональные лимфатические узлы, реагирует периферическая кровь (лейкоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, ускорение СОЭ), страдает общее состояние больного, нарастают симптомы интоксикации, беспокоит мучительный кожный зуд.

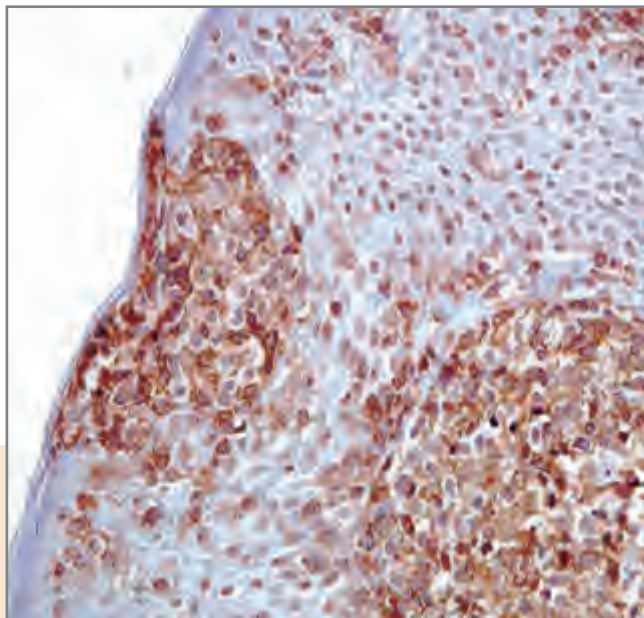


Рис. 2.2.5. Иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия CD4 МКА на опухолевых клетках инфильтрата дермы и микроабсцессе Патрие, х400

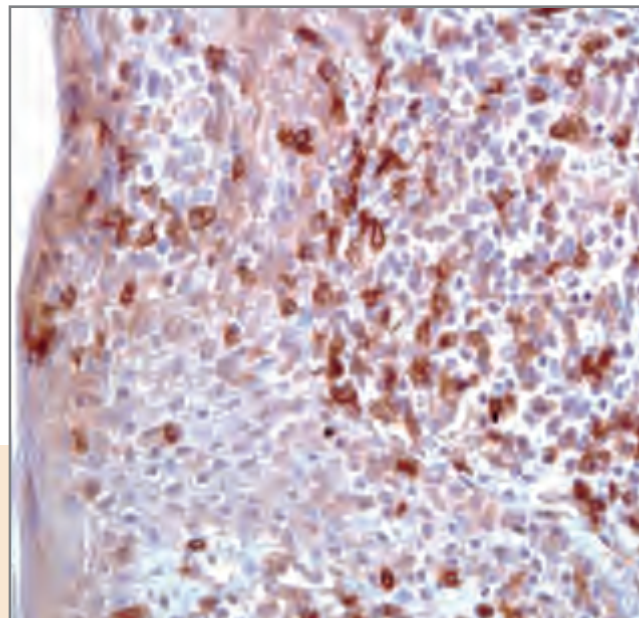


Рис. 2.2.6. Иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия CD8 МКА на опухолевых клетках инфильтрата дермы и микроабсцессе Патрие, х400



а



б

Рис. 2.2.7. Грибковый микоз, опухолевая стадия (а, б)

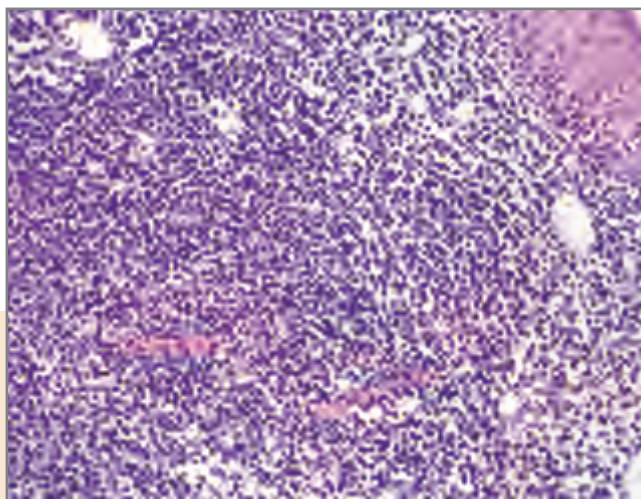


Рис. 2.2.8. Грибовидный микоз, опухолевая стадия. В дерме диффузный, плотный, эпидермотропный инфильтрат из атипичных лимфоцитов. Окраска гематоксилином-эозином, x200

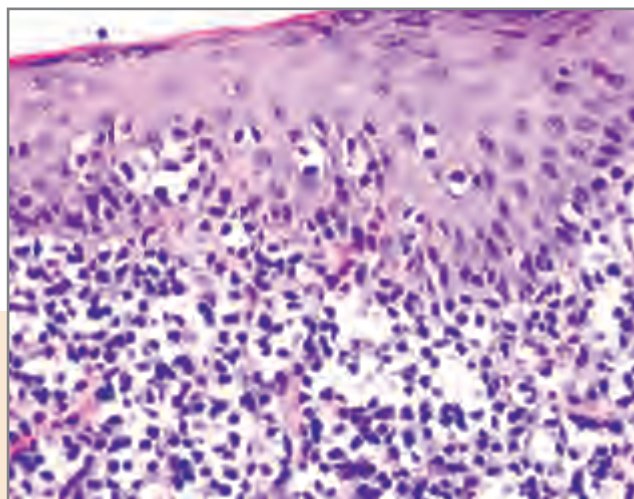


Рис. 2.2.9. Грибовидный микоз, опухолевая стадия. Экзоцитоз клеток инфильтрата в эпидермис, множественные микроабсцессы Потрие. Окраска гематоксилином-эозином, x400

Эритродермическая форма грибовидного микоза

Эритродермия при грибовидном микозе может возникать эпизодически на ранних этапах развития заболевания, а затем процесс приобретает стадийное течение. Нередко наблюдается формирование стойкой генерализованной эритродермии, манифестирующей в качестве эритродермической

формы грибовидного микоза (рис. 2.2.10; 2.2.11). Процесс характеризуется застойной гиперемией с цианотичным оттенком, отеком и инфильтрацией кожи, мелко- и крупнопластинчатым шелушением, гиперкератозами ладоней и подошв, реактивным увеличением периферических лимфоузлов.



Рис. 2.2.10. Эритродермическая форма грибовидного микоза

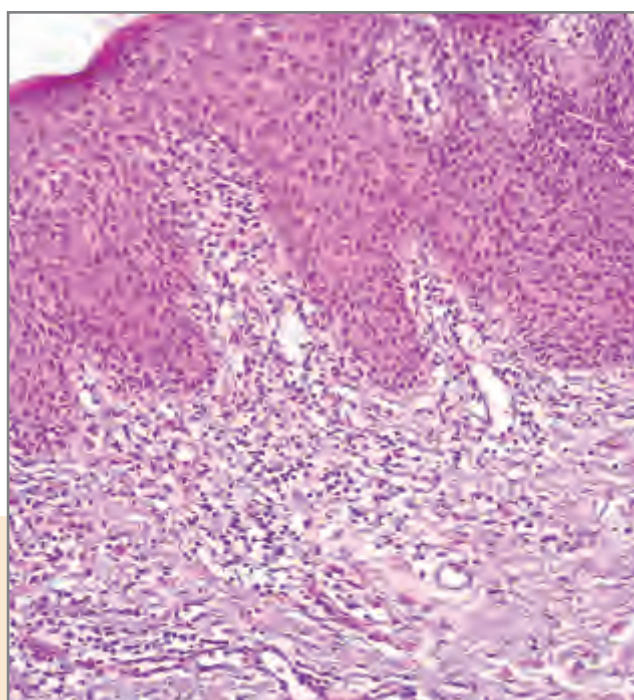


Рис. 2.2.11. Эритродермическая форма грибовидного микоза. Выраженный акантоз. В дерме рыхлый диффузно-очаговый, эпидермотропный инфильтрат из атипичных лимфоцитов. Окраска гематоксилином-эозином, x200

Дифференциальная диагностика грибкового микоза:

- При эритематозной стадии – токсикодермия, atopический дерматит, себорейный дерматит, хроническая экзема, розовый лишай, параспориоз.

- При инфильтративно-бляшечной стадии – бляшечный параспориоз, вульгарный псориаз, atopический дерматит (диффузная форма), хроническая экзема, болезнь Лайма, болезнь Педжета, болезнь Бовена, доброкачественная лимфоплазия Шпиглера – Фендта, саркоидоз.

- При опухолевой стадии – саркоидоз, В-клеточная лимфома кожи, туберкулез кожи, лейкемиды, проказа, эозинофильная гранулема лица, ретикулогистиоцитоз кожи.

- При эритродермической форме грибкового микоза – токсикодермия, псориазоподобная эритродермия, эритродермия при красном отрубевидном волосающем лишае Девержи, эритродермия при atopическом дерматите, паранеопластическая эритродермия, синдром Сезари, листовидная пузырчатка.

Редкие формы грибкового микоза

Педжетоидный ретикулез (тип Woringer – Kolopp) – благоприятно протекающая форма грибкового микоза, характеризуется развитием четко отграниченных пятен, слегка инфильтрированных псориазоподобных бляшек округлой, овальной или неправильной формы, цвет которых варьирует от красного до красно-коричневого или красно-фиолетового (рис. 2.2.12). Бляшки локализуются на коже дистальных отделов конечностей. Поверхность их гладкая, блестящая, с незначительным шелушением на отдельных участках. Поражения отличаются медленным периферическим ростом с одновременным разрешением в центре и формированием атрофии и гиперпигментации. Возможные иммунофенотипы: CD3+, CD4+, CD8– или CD3+, CD4–, CD8+. Дифференциальный диагноз локализованной формы педжетоидного ретикулеза проводится с болезнью Боуэна, псориазом, экстрамаммарной болезнью Педжета. Течение заболевания длительное, с медленным развитием очагов поражения, иногда с их спонтанным регрессом.



Рис. 2.2.12. Педжетоидный ретикулез

Фолликулотропный – редкий вариант грибкового микоза, встречается, как правило, у лиц старше 40 лет, преимущественно мужского пола, определяется тропностью пролиферата к волосающим фолликулам. Клеточный инфильтрат, состоящий из Т-лимфоцитов, эозинофилов, иногда плазмочитов, формируется, в первую очередь, в области придатков кожи. Большое количество клеток Лангерганса обнаруживается в эпителии фолликулов.

Клиническими проявлениями являются зудящие розово-желтые папулезные высыпания, фолликулярные кисты, комедоноподобные очаги, бляшки и опухолевые образования на коже бровей, головы и шеи. Характерным признаком считают сочетание изъязвленных бляшек и alopecии в области бровей. В большинстве случаев поражается кожа головы, однако процесс может носить распространенный характер.

При иммуногистохимическом исследовании большая часть опухолевых клеток экспрессируют антиген CD4.

Дифференциальный диагноз фолликулотропного варианта грибовидного микоза включает большое число нозологических единиц, в том числе хронические доброкачественные дерматозы: atopический дерматит (пруригидная форма), хроническая экзема, себорейный дерматит, псориаз, папуло-некроти-

ческий васкулит, мелкоузелковый саркоидоз кожи. Среди ЗНО кожи дифференциальную диагностику проводят с экстрамаммарной формой болезни Педжета, болезнью Бовена, синдромом множественной невоидной базально-клеточной эпителиомы Горлина – Гольца; среди псевдолимфом – с доброкачественным лимфоаденозом кожи, лимфоидной инфильтрацией кожи после укусов, татуировок и инъекций.



Рис. 2.2.13. Первичная лимфома кожи, грибовидный микоз, фолликулотропный вариант, IIА стадия (T₂N₀M₀V₀). Множественные образования округлой и овальной формы на коже шеи, с четкими границами

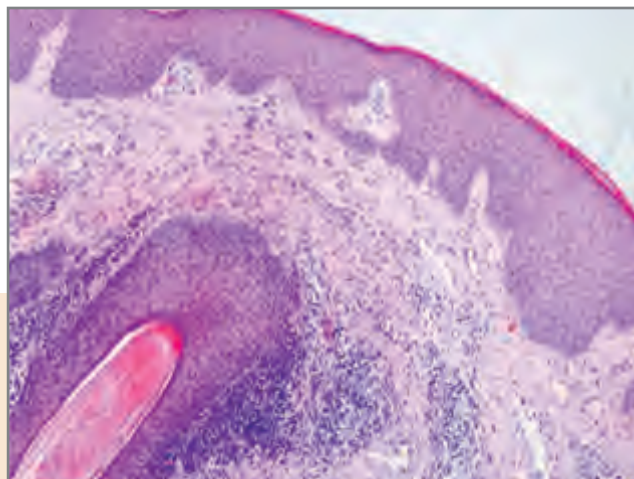


Рис. 2.2.14. Перифолликулярная локализация инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов среднего размера и гранулоцитов (окраска гематоксилином и эозином, x100)

Пойкилодермический вариант грибовидного микоза (рис. 2.2.15) характеризуется наличием участков атрофической сосудистой пойкилодермии, представленных гипер- и гипопигментацией, сухостью и атрофией кожи. Пойкилодермия часто развивается на месте

предшествующих пятен в местах длительного трения кожи одеждой и может иметь ограниченный или распространенный характер. Дифференциальный диагноз проводится с гиперпигментированным типом грибовидного микоза.



Рис. 2.2.15. Пойкилодермический вариант грибовидного микоза

Синдром гранулематозной «вялой» кожи (GSS) – один из самых редко встречающихся вариантов грибовидного микоза, характеризуется поражением крупных складок кожи с образованием складчатых, инфильтрированных и лишенных эластичности висячих образований. Морфологически обнаруживается значительная лимфоцитарная инфильтрация дермы с формированием гранулем, наличие гигантских многоядерных клеток (чаще CD68+), лизис эластических волокон по всей толщине дермы, выраженные изменения структуры эпидермиса. Чаще всего лимфоциты имеют иммунофенотип: CD3+/-, CD4+, CD8-. Клиническое течение заболевания в большинстве случаев медленное.

Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома кожи из клеток малого и среднего размера (SMPTCL) является подтипом первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы с индолентным течением согласно классификации ВОЗ/EORTC (рис. 2.2.16–2.2.19).

Заболевание редкое, частота встречаемости составляет 5–10 % в структуре Т-клеточных кожных

лимфом. Чаще возникает у взрослых, характеризуется высыпаниями в виде одиночной бляшки или опухоли, как правило, на лице, шее (75 %) или верхней половине туловища. Реже высыпания могут быть представлены одной или несколькими папулами, узлами или опухолями; не характерны бляшки, типичные для грибовидного микоза.

Гистопатология: диффузный или узловой инфильтрат в дерме с тенденцией к проникновению в подкожную клетчатку. Эпидермотропизм не свойственен. Характерно преобладание малых и средних плеоморфных Т-клеток. Крупные плеоморфные клетки могут присутствовать, но составляют не более 30 %. Возможна значительная примесь малых реактивных лимфоцитов и гистиоцитов. По определению эти лимфомы имеют CD3+, CD4+, CD8-, CD30- фенотип, иногда с потерей пан-Т-клеточных маркеров. Цитотоксические белки, как правило, не экспрессируются.

Прогноз довольно благоприятный, 5-летняя выживаемость составляет 60–80 %. Случаи солитарных или локализованных поражений кожи имеют наиболее благоприятный прогноз.



Рис. 2.2.16. Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома кожи из клеток малого и среднего размера

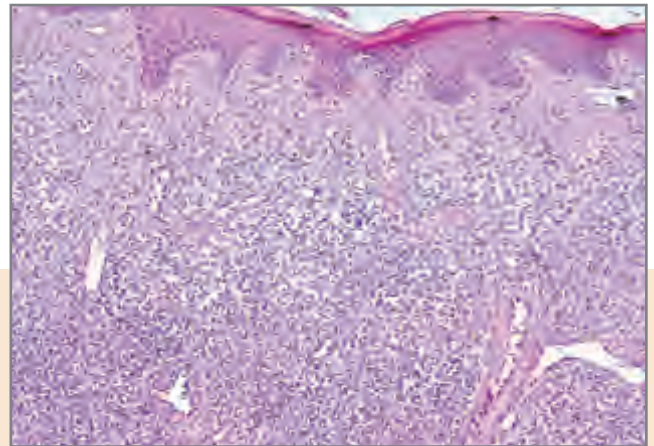


Рис. 2.2.17. Диффузный неэпидермотропный лимфоидный инфильтрат в дерме. Окраска гематоксилином-эозином, x100

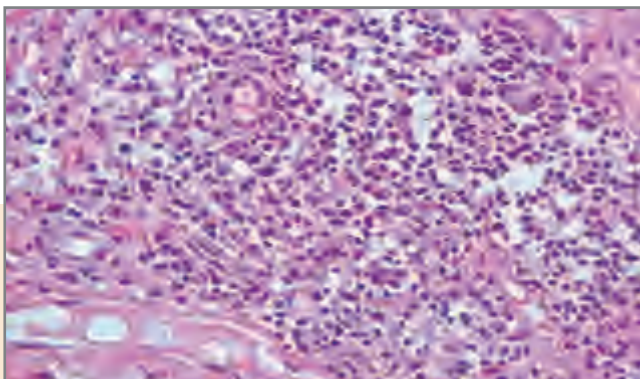


Рис. 2.2.18. Инфильтрат в дерме из лимфоидных плеоморфных клеток малых и средних размеров. Окраска гематоксилином-эозином, x200

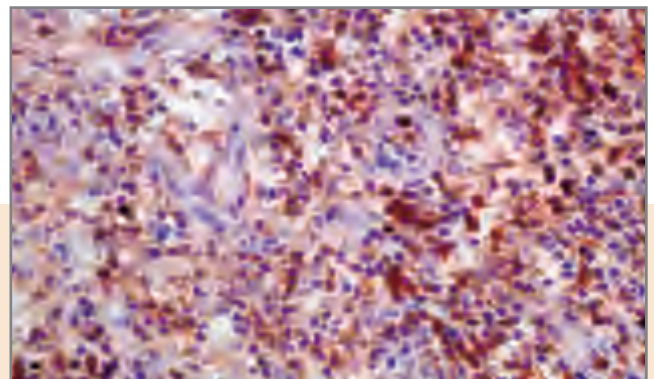


Рис. 2.2.19. Иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия маркера CD4 МКА клетками опухоли, x200

Синдром Сезари

Данная форма Т-клеточной лимфомы кожи отличается быстрым развитием тотальной эритродермии и ранним вовлечением в процесс периферической крови с возникновением явлений лейкоемизации, специфическим поражением лимфоузлов (рис. 2.2.20).

Клинически синдром Сезари отличается более выраженными общими симптомами: слабость, субфебрилитет, ознобы; беспокоит мучительный кожный зуд. Кожный покров застойно-красного цвета с цианотичным от-

тенком, чаще блестящий или с небольшим шелушением, выраженная инфильтрация. Практически всегда сопровождается ладонно-подошвенным гиперкератозом, генерализованной лимфаденопатией и диффузной алопецией. Характерен выраженный лейкоцитоз в периферической крови (более 15000–20000 клеток в 1 мл), наличие атипичных лимфоцитов (клеток Сезари) в коже, лимфатических узлах и периферической крови.



а



б

Рис. 2.2.20. Синдром Сезари (а, б)

Дифференциальная диагностика: эритродермическая форма ГМ, актинический ретикулоид, токсикодермия, синдром лекарственно-индуцированной псевдолимфомы, эксфолиативная эритродермия, эритродермия при красном отрубевидном волосяном

лишае Девержи, паранеопластическая эритродермия.

Для установления степени развития заболевания и определения подходов к терапии проводится стадирование ГМ и СС (рекомендации ISLE-EORTC):

Кожа	
T ₁	– ограниченные пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие <10 % кожного покрова
T _{1a}	– только пятна
T _{1b}	– бляшки ± пятна
T ₂	– пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие >10 % кожного покрова
T _{2a}	– только пятна
T _{2b}	– бляшки ± пятна

T ₃ – один или более узлов (≥ 1 см в диаметре)
T ₄ – сливающаяся эритема, покрывающая ≥ 80 % поверхности тела
Лимфатические узлы
N ₀ – нет увеличения периферических лимфатических узлов, их биопсия не требуется
N ₁ – периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutchgrade 1 или NCILN ₀₋₂
N _{1a} – клон-негативны
N _{1b} – клон-позитивны
N ₂ – периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutchgrade 2 или NCILN ₃
N _{2a} – клон-негативны
N _{2b} – клон-позитивны
N ₃ – периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutchgrade 3–4 или NCILN ₄ , клон-позитивны или негативны
N _x – периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения
Внутренние органы
M ₀ – нет вовлечения внутренних органов
M ₁ – вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)
Кровь
V ₀ – отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤ 5 % лимфоцитов периферической крови
V _{0a} – клон-негативны
V _{0b} – клон-позитивны
V ₁ – умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют > 5 % лимфоцитов периферической крови
V _{1a} – клон-негативны
V _{1b} – клон-позитивны
V ₃ – значительное вовлечение крови: $\geq 1000/\mu\text{L}$ клеток Сезари с позитивным клоном

Стадии	T	N	M	V
Ранние				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
Поздние				
IIB	3	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA ₁	1–4	0–2	0	2
IVA ₂	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

Представленное деление Т-ПЛК (ГМ и СС) на ранние и поздние стадии является важным, поскольку терапия больных с ранними стадиями возможна в учреждениях дерматовенерологического профиля, а пациенты с поздними стадиями развития процесса должны получать специализированную медицинскую помощь у гематологов и онкологов [8; 9].

При установлении диагноза ПЛК и последующем наблюдении и лечении рекомендуется проводить «картирование» кожи с установлением площади поражения. Современным подходом к проведению динамического на-

блюдения за больными ПЛК (ГМ/СС) является более детальное мониторинговое динамическое картирование кожного процесса у больных ГМ/СС с использованием индекса mSWAT [10].

Индекс mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool) позволяет оценить площадь поражения кожи (BSA) дифференцированно, с учетом характера высыпаний (пятно, бляшка, опухоль) и с учетом представленных коэффициентов получить общее значение индекса в баллах, что необходимо для объективизированной оценки эффективности проводимого лечения (рис. 2.2.21).

Модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи у больных Т-клеточными лимфомами кожи (mSWAT)

ФИО _____ Дата рождения/возраст _____ Домашний адрес _____

Диагноз (развернутый, TNMB) _____

Длительность заболевания (годы, месяцы) _____ Срок установки Dx от начала заболевания _____

Проведенная ранее терапия _____

Рекомендовано _____

Врач _____ Дата консультации _____

Картирование поражений кожи

Модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи (mSWAT)

Область тела	% BSA в данной области	Оценка поражений кожи пациента		
		пятно	бляшка	опухоль
Голова	7			
Шея	2			
Передняя поверхность туловища	13			
Плечи	8			
Предплечья	6			
Кисти	5			
Задняя поверхность туловища	13			
Ягодицы	5			
Бедра	19			
Голенки	14			
Ступни	7			
Гениталии	1			
Подитог поражения BSA				
Коэффициент (K)		x1	x2	x4
Подитог с учетом K				
Итого mSWAT:				

Рис. 2.2.21. Модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи у больных Т-клеточными лимфомами кожи

Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания

Лимфоматоидный папулез (ЛП) относится к подгруппе CD30+ лимфопролиферативных заболеваний с частотой встречаемости 1,2–1,9 на 1 млн человек.

Особенностями клиники являются хроническое длительное течение, незначительные субъективные проявления, папулезный, папулонекротический или нодулярный характер высыпаний, склонность к спонтанному регрессу (обычно в течение 2–8 недель) с формированием рубчиков. Высыпания располагаются преимущественно на туловище и проксимальных отделах конечностей, а также ягодицах, реже – на лице и других участках; количество высыпаний может быть различным (рис. 2.2.22–2.2.24). ЛП у 10,0–12,0 % пациентов сочетается с другими типами лимфом: грибовидным микозом, CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомой кожи, болезнью Ходжкина, кроме того, возможна трансформация ЛП в более злокачественные варианты Т-клеточной лимфомы кожи.

Патоморфологически в зависимости от характера клеток, составляющих инфильтрат, выделяют три гистологических типа: А, В и С. ЛП типа А характеризуется наличием клиновидного неэпидермотропного инфильтрата из анапластических лимфоидных клеток, малых лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов и нейтрофилов. Атипичные клетки рассеяны или образуют небольшие скопления. Тип В гистологически сходен с грибовидным микозом, анапластические клетки встречаются редко. Тип С морфологически сходен с анапластической крупноклеточной лимфомой. Атипичные клетки имеют иммунофенотип CD3+, CD4+, CD43+, крупные анапластические клетки экспрессируют маркер CD30.

Проллиферирующий злокачественный клон лимфоцитов удается обнаружить в 60–80 % случаев. Процесс регрессирует при проведении специфической терапии, однако в большинстве случаев через несколько месяцев заболевание рецидивирует, 5-летняя выживаемость составляет 100 %.



Рис 2.2.22. Лимфоматоидный папулез

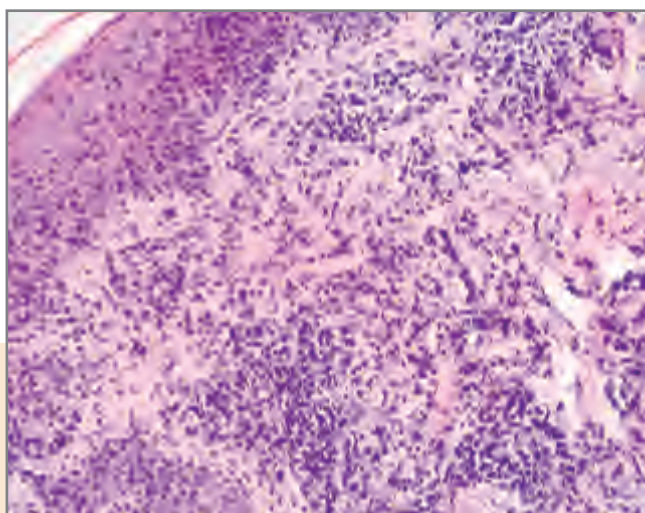


Рис. 2.2.23. В дерме очаги плотной инфильтрации из крупных атипичных лимфоидных клеток, реактивный лимфоцитарный инфильтрат с примесью эозинофилов. Окраска гематоксилином-эозином, x100

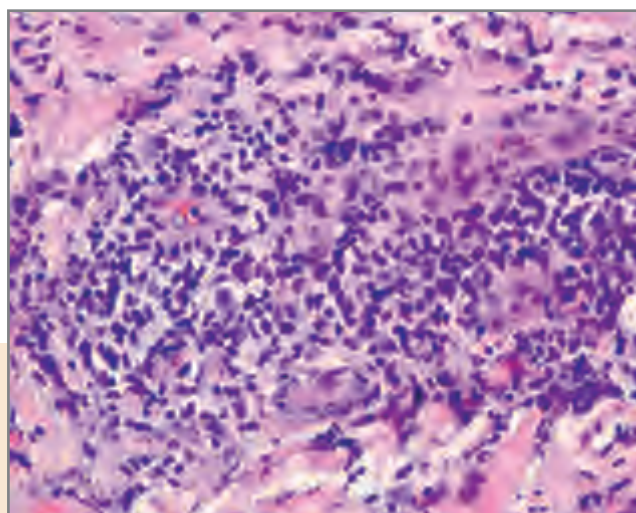


Рис. 2.2.24. Фокус инфильтрации из крупных атипичных лимфоидных клеток. Окраска гематоксилином-эозином, x200

Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи чаще развивается у лиц мужского пола в возрасте старше 60 лет, характеризуется ограниченным характером поражения, медленным прогрессированием, низкой метастазирующей активностью и поздним вовлечением в патологический процесс лимфатических узлов и внутренних органов, относительно благоприятным прогнозом для

жизни. При иммунофенотипировании опухолевые клетки экспрессируют Т-клеточные антигены CD2, CD3, CD5, CD7, CD45RO, CD30, цитотоксические протеины, но негативны в отношении EMA и ALK-протеина, что отличает первичную CD30+ анапластическую крупноклеточную лимфому кожи от нодальной анапластической крупноклеточной CD30+ лимфомы (рис. 2.2.25–2.2.28).



Рис. 2.2.25. Анапластическая крупноклеточная лимфома

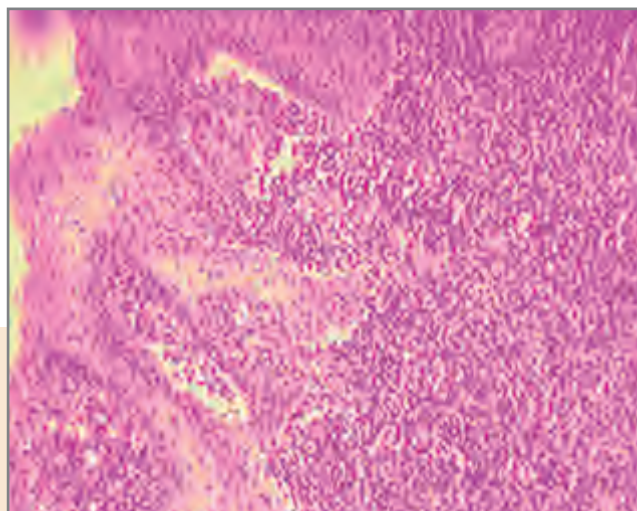


Рис. 2.2.26. В дерме диффузный эпидермотропный полиморфный инфильтрат. Окраска гематоксилином-эозином, x100

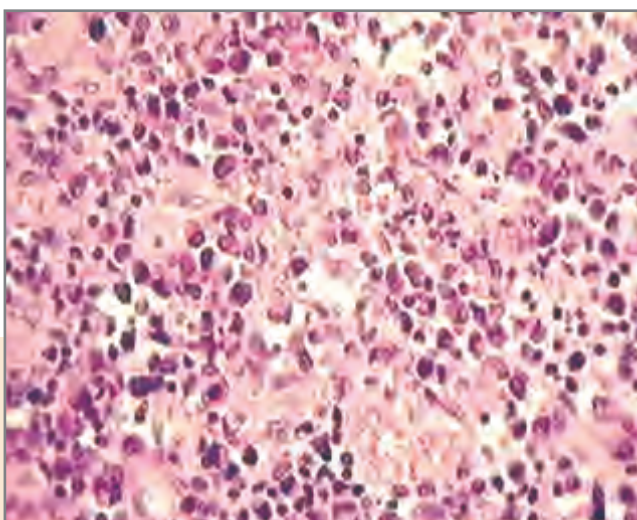


Рис. 2.2.27. Опухолевые лимфоидные клетки преимущественно крупного размера с хорошо выраженной цитоплазмой, ядрами разной формы и структуры. Окраска гематоксилином-эозином, x240

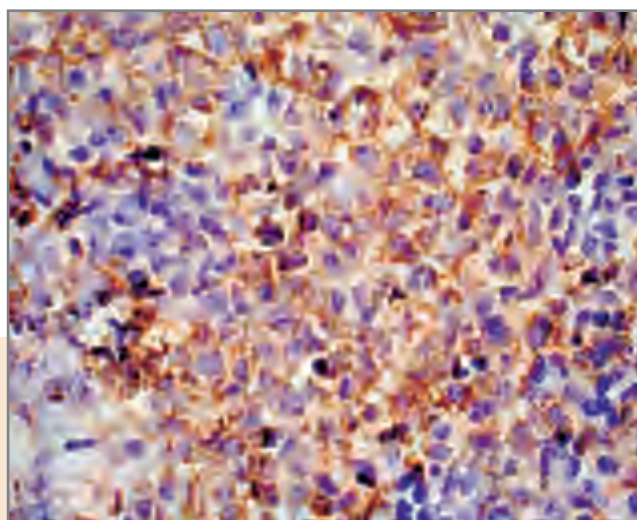


Рис. 2.2.28. Иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия CD30 МКА на опухолевых клетках инфильтрата дермы, x540

2.3. В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ

В-клеточные лимфомы представляют отдельные клинические и гистологические подтипы экстра nodальных лимфом, составляющие от 10 % до 25 % всех форм лимфом кожи. Как правило, характеризуются относительно однотипным клиническим течением и благоприятным прогнозом.

Первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны характеризуется инфильт-

ратом, состоящим из В-клеток малых размеров, включая клетки маргинальной зоны (центроцитоподобные клетки), лимфоплазмоцитойдные клетки и плазматические клетки. Особенности клинической картины заболевания являются множественные высыпания с локализацией преимущественно на коже туловища и конечностей. Рецидивы обычно проявляются новыми

кожными высыпаниями, внекожная диссеминация происходит чрезвычайно редко. Гистологически в дерме наблюдается очаговый или диффузный инфильтрат, состоящий из клеток маргинальной зоны, моноцитоподобных клеток и клеток с выраженной плазмоклеточной дифференцировкой. Опухолевые клетки экспрессируют CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, отсутствует экспрессия CD5, CD10, CD23, bcl-6, bcl-2 (рис. 2.3.1–2.3.4). Прогноз заболевания благоприятный, 5-летняя выживаемость при своевременном лечении приближается к 100 %.

Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра проявляется высыпаниями в виде папул, бляшек и узлов на коже волосистой

части головы, лба или туловища. Рост опухоли может быть как диффузным, так и локальным, фолликулярным. Как правило, при этой нозологии инфильтрат состоит из centroцитов (малые и крупные клетки фолликулярного центра с расщепленным ядром), а также centroбластов (крупные клетки фолликулярного центра с четко очерченными ядрышками и нерасщепленным ядром). Опухолевые клетки экспрессируют CD20, CD79a, bcl-6, bcl-2, Mum-1 / IRF4, экспрессии CD10 не отмечается. Вне зависимости от характера роста, числа бластных клеток и характера поражения (одно- или многоочаговый) эти лимфомы отличаются хорошим прогнозом: пятилетняя выживаемость таких пациентов составляет более 95 %.



Рис. 2.3.1. Крупные опухоли на коже задней поверхности шеи и верхней половины спины



Рис. 2.3.2. Многочисленные сгруппированные опухоли кожи левой нижнечелюстной области и передней поверхности шеи



Рис. 2.3.3. Куполообразная опухоль красного цвета с блестящей поверхностью

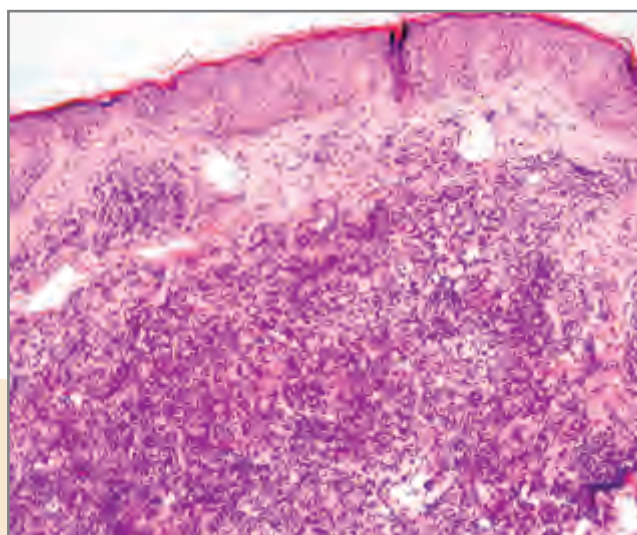


Рис. 2.3.4. В дерме диффузный инфильтрат из лимфоидных клеток, преимущественно крупного размера, с ядрами переменной формы. Эпидермотропизм не выражен, окраска гематоксилином-эозином, x100

Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома нижних конечностей составляет примерно 5–10 % от всех кожных В-клеточных лимфом, характеризуется преимущественной инфильтрацией центробластами и иммунобластами (круглыми клетками). Эта форма В-клеточных лимфом встречается преимущественно у пожилых женщин, проявляется быстро растущими узлами и бляшками, располагающимися на коже нижних конечностей. В дерме определяется инфильтрат из центробластов, иммунобластов и в меньшей степени centroцитов. Опухолевые клетки диффузно инфильтрируют дерму с замещением нормальных тканей и часто облитерацией придатков. Инфильтрат может проникать в подкожную клетчатку. Эпидермис

обычно интактен и отделен зоной неизмененного коллагена (*Grenz zone*). Реактивный инфильтрат и стромальная реакция выражены слабо. Опухолевые клетки экспрессируют CD20+, CD79a+, bcl-2+, MUM-1/IRF4+ и FOXP1+. Пятилетняя выживаемость больных составляет в среднем 55 %. Вовлечение других участков тела при этом типе возможно и ассоциируется с ухудшением прогноза (рис. 2.3.5–2.3.6).

Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, другая по многим патоморфологическим характеристикам, совпадает с первичной кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой нижних конечностей, однако локализуется на других участках кожного покрова.



Рис. 2.3.5. Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с локализацией на волосистой части кожи головы

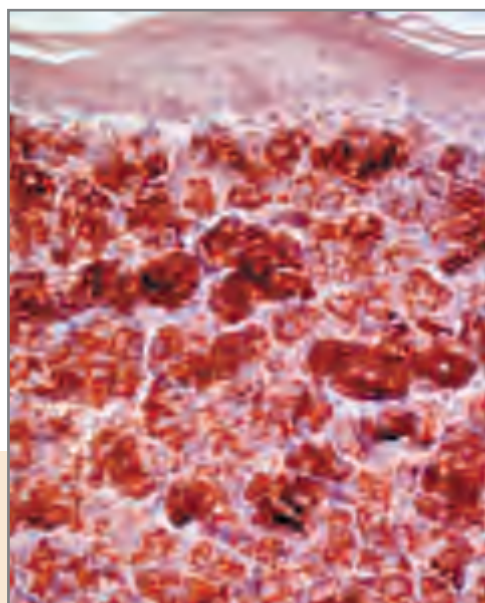


Рис. 2.3.6. Большое количество крупных CD20+ лимфоцитов в дермальном инфильтрате. Интактный эпидермис, наличие *Grenz zone*, x400

Интраваскулярная В-клеточная лимфома составляет примерно 0,5 % от всех В- и Т-клеточных лимфом. Первичное специфическое поражение кожи встречается редко, проявляется бляшками или подкожными узлами, нередко напоминающими клиническую картину панникулита. Гистологически опреде-

ляется увеличение количества сосудов в дерме, внутри которых имеется пролиферация атипичных лимфоидных клеток с хорошо выраженными ядрышками. Опухолевые клетки экспрессируют CD20+, CD31+, CD79a+. Пятилетняя выживаемость больных составляет около 50 % [11].

2.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЛК

Диагностический процесс при ПЛК предусматривает ряд логически связанных этапов, сочетающих анализ анамнеза и клинических проявлений заболевания, данных морфологических, иммуногистохимических, иммуноцитохимических, молекулярно-биологических и генетических исследований, фиксирующих наличие злокачественной лимфоидной (клональной) пролиферации в коже и лимфоцитах периферической крови.

Изучению анамнеза и клинической картины заболевания у больных ПЛК посвящено значительное количество исследовательских работ и научных публикаций, но, несмотря на это, остается наиболее сложной и нерешенной проблемой проведение клинической дифференциальной диагностики ПЛК и хронических дерматозов [2; 12].

Своевременная диагностика ПЛК, по мнению многих исследователей, должна быть направлена прежде всего на углубленное изучение данных анамнеза и клинических проявлений заболевания, что позволит заподозрить у больного ПЛК и обосновать целесообразность биопсии кожи и гистологических исследований (в том числе повторных), а также последующее применение высокоинформативных и дорогостоящих лабораторно-инструментальных исследований для окончательной верификации диагноза [7].

Полиморфизм клинической картины и многообразие морфологических проявлений Т-ПЛК, в частности ГМ, в виде эритематозно-пятнистых, эритродермических, бляшечных и узловатых элементов определяют широкий спектр дерматозов и доброкачественных лимфопролиферативных заболеваний кожи (ЛПЗК), необходимых для дифференцирования. В табл. 2.4.1 представлены эти заболевания, распределенные в соответствии с основными клиническими проявлениями и категориями ЛПЗК.

Наиболее часто в практической деятельности при первом обращении пациента приходится проводить клиническую дифференциальную диагностику ГМ и атопического дерматита (АД). Жалобы на выраженный зуд

кожи, наличие эритематозных или эритематозно-бляшечных очагов, белый дермографизм присущи обоим заболеваниям. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о возможности трансформации длительно протекающего АД в злокачественную лимфому кожи, однако имеются сведения, что среди пациентов с АД популяционная частота развития Т-ПЛК выше, чем среди здоровых лиц соответствующего возраста.

Сложной дифференциально-диагностической проблемой являются и эритродермии в случае их развития без предшествующих достоверно диагностированных дерматозов (первичные), а также эритродермические варианты течения хронических дерматозов (вторичные эритродермии), поскольку эти состояния во многом схожи с эритродермической формой ГМ. Развитие эритродермического варианта течения дерматоза, независимо от его нозологической принадлежности, характеризуется тяжелым состоянием больного, возможно, с лихорадкой; симптомами эндогенной интоксикации, универсальным поражением кожных покровов, выраженной воспалительной инфильтрацией кожи, лимфоаденопатией. Формирование такого состояния возможно при тяжелом течении многих дерматозов, но основными заболеваниями, сопровождающимися развитием эритродермии, являются псориаз, экзема, АД, токсикодермии, лимфомы кожи, болезнь Девержи и паранеоплазии [13].

Ретроспективный анализ медицинской документации свидетельствует о значительном проценте диагностических ошибок. Так, при первом посещении врача на основании клинико-анамнестических данных только у 26,0 % пациентов с эритродермиями был заподозрен правильный предварительный диагноз: Т-ЗЛК. Остальным больным были выставлены диагнозы различных хронических дерматозов, отсутствовали рекомендации о проведении гистологического исследования, назначались неспецифические методы терапии, что свидетельствовало о сложности проведения дифференциальной диагностики и о

**Перечень заболеваний кожи, необходимых при проведении
клинической дифференциальной диагностики первичных лимфом кожи**

	Характер основных клинических проявлений процесса				Эритродермия
	Эритематозно-пятнистые	Папулезные	Бляшечные	Бляшечно-узловые	
Первичные лимфомы кожи	ГМ I стадия	ГМ фолликулотропный, лимфоматоидный папулез	ГМ I–II стадия, педжетоидный ретикулез	ГМ III стадия, паникулитоподобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная ЗЛК, В-клеточные лимфомы	ГМ (эритродермическая форма), синдром Сезари
Хронические, доброкачественные дерматозы	Токсидермия, атопический дерматит, (диссеминированная форма), себорейный дерматит	Атопический дерматит (пруригинозная форма), экзема хроническая, псориаз, васкулит папуло-некротический, саркоидоз кожи (мелкоузелковый)	Атопический дерматит (диффузная форма), псориаз, мелкочешуйчатый, крупнобляшечный параспориаз	Инфекционная гранулема, нодозный васкулит, саркоидоз кожи (крупноузловатый), хроническая язвенная пиодермия, лепра	Эритродермия псориатическая, экзематозная, при болезни Давержи, листовидная пузырчатка
ЗНО кожи	Базальноклеточный рак кожи (поверхностная форма), солитарный или первично-множественный	Болезнь Бовена, синдром множественной невоидной базальноклеточной эпителиомы Горлина – Гольца		Экзофитные формы эпителиальных ЗНО, вторичные поражения кожи при нодулярных (системных) лимфомах	Паранеопластическая эритродермия
ЛПЗК	Параспориаз крупнобляшечный (прелимфома)	Доброкачественный лимфоаденоз кожи, лимфоидная инфильтрация кожи после укусов, татуировок, инъекций	Болезнь Лайма (хроническая стадия), лимфоцитарная инфильтрация Исснера – Канофа	Лимфоцитомы кожи, саркомид Шпиглера – Фендта, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (болезнь Кимура)	Токсикодермия, синдром псевдолимфомы (эритродермия псевдолимфоматозная)

недостаточной профессиональной настороженности дерматологов в отношении ПЛК [10].

Проведенный анализ спектра клинико-анамнестических особенностей развития, течения и клиники заболевания более чем у 300 больных ПЛК, находившихся на лечении в УрНИИДВИИ, **дал возможность выделить признаки, позволяющие врачу заподозрить ПЛК на клиническом этапе диагностики:**

- начало заболевания в зрелом возрасте;
- отсутствие четких указаний на наличие дерматоза в детском, юношеском возрасте;
- первичная локализация высыпаний в местах, недоступных УФ-облучению;
- выраженный зуд в местах высыпаний;
- эпизоды транзиторной эритродермии;

- рецидивы эритродермии с нарастанием выраженности клинических проявлений;
- белый дермографизм;
- гиперкератозы ладоней и подошв;
- транзиторная лимфаденопатия;
- поредение, исчезновение волос в области высыпаний;
- похудание.

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ

Предложенный Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL) алгоритм диагностики ранних форм ГМ содержит систему количественных показателей, представленных в табл. 2.4.2.

Таблица 2.4.2

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ

Признаки	Критерии оценки	Кол-во баллов
Клинические		
<i>Основные</i> Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или «тонких» бляшек <i>Дополнительные</i> Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции Вариабельность формы и размеров высыпаний Пойкилодермия	2 балла за основной и два дополнительных критерия 1 балл за основной и 1 за дополнительный критерий	
Гистопатологические		
<i>Основные</i> Поверхностный лимфоидный инфильтрат <i>Дополнительные</i> Эпидермотропизм без спонгиоза Лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильным, или церебриформным контуром ядра)	2 балла за основной и два дополнительных признака 1 балл за основной и 1 дополнительный признак	
Молекулярно-биологические		
Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора	1 балл	
Имунопатологические		
Количество CD2+, CD3+ и/или CD5+ Т-клеток < 50 % Количество CD7+ Т-клеток < 10 % Эпидермально/дермальное несоответствие экспрессии CD2, CD3, CD5 и CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе)	1 балл за один или более признак	
Итого:		*

* Диагноз ГМ считается правомерным при общей сумме ≥ 4 баллов из любых разделов таблицы.

2.5. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЛК

Проведение биопсии кожи для пато- и иммуноморфологического исследования

Биопсия кожи является ценным диагностическим методом, широко используемым в дерматологической практике, представляет собой прижизненное взятие тканей для патоморфологического и других исследований с diagnosti-

ческой целью, а также для оценки динамики патологического процесса. В дерматоонкологии биопсия кожи приобретает особенное значение, поскольку является единственным методом для последующей верификации опухоли.

Показаниями для проведения биопсии кожи являются неясность клинического диагноза дерматоза, а также новообразования кожи с подозрением на злокачественный рост.

Противопоказания для проведения биопсии кожи:

- подозрение на меланому (биопсия кожи в учреждении дерматовенерологического профиля не проводится, больной направляется к онкологу);
- гиперчувствительность к местноанестезирующим средствам в анамнезе (в том числе к парааминобензойной кислоте и другим средствам амидного типа);
- синдром слабости синусового узла; синдром WPW, АВ-блокада II–III степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости;
- выраженная брадикардия и снижение артериального давления;
- острая и хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса;
- беременность и период лактации, детский возраст до 12 лет;
- психическая неадекватность больного.

Правила проведения биопсии кожи:

- в направлении должны быть указаны паспортные данные больного, номер амбулаторной карты или истории болезни, предполагаемые клинические диагнозы, локализация участка биопсии кожи;
- биопсия кожи должна проводиться до назначения больному системных и топических ГКС, способных нивелировать клиническую картину заболевания;
- иссечение участка кожи должно выполняться из наиболее информативного элемента и наиболее показательного его участка;

– биоптат, помимо очага поражения, должен захватывать и небольшой участок здоровой кожи.

При проведении биопсии кожи возможны 3 способа взятия материала: инцизионный, пункционный (с помощью специального трубчатого ножа – трепана, диаметром 3–4 мм) и бритвенный [14; 15].

В клинике ГБУ СО «УрНИИДВиИ» используется инцизионный способ биопсии кожи с частичным или полным иссечением пораженного участка. Данный способ позволяет получить достаточно крупные биоптаты с минимальными механическими повреждениями, содержащие необходимое количество биологического материала для дальнейших патоморфологических и иммуногистохимических исследований.

Техника выполнения инцизионной биопсии кожи:

1. Обработка зоны предстоящей биопсии кожи раствором антисептика.
2. Проведение местной инфильтрационной анестезии (рис. 2.5.1) путем внутрикожного введения анестетика (1–2,0 % мл р-р лидокаина гидрохлорида либо 0,5–2 % мл р-р прокаина).
3. Выполнение скальпелем двух сходящихся друг с другом полулунных разрезов, образующих эллипс, для иссечения кожи (рис. 2.5.2).
4. В зависимости от локализации и размеров раны может потребоваться наложение 1–2 швов. В большинстве случаев достаточно закрыть раневую поверхность стерильной повязкой на 2–3 дня (рис. 2.5.3).
5. Первичная фиксация биопсийного материала (рис. 2.5.4) осуществляется помещением полученного биоптата в емкости, содержащие определенный фиксатор.



Рис. 2.5.1. Проведение местной инфильтрационной анестезии путем внутрикожного введения анестетика



Рис. 2.5.2. Выполнение скальпелем двух сходящихся полулунных разрезов



Рис. 2.5.3. Наложение на раневую поверхность стерильной марлевой повязки

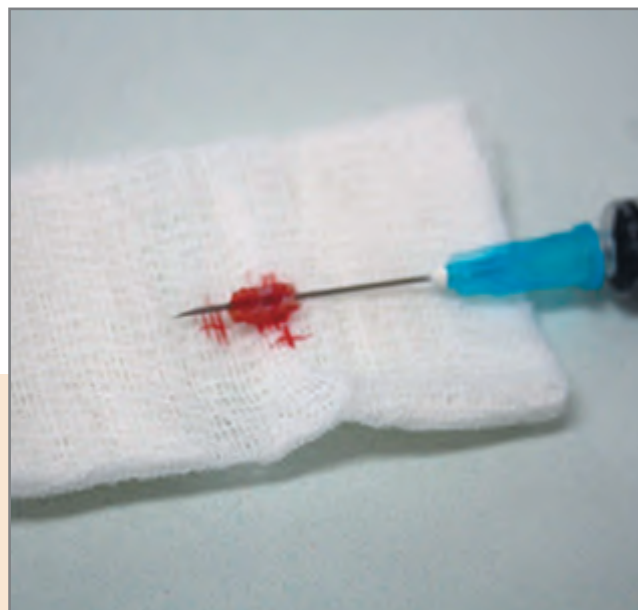


Рис. 2.5.4. Иссеченный участок патологически измененной кожи

Патоморфологические исследования

Подготовка биопсийного материала для исследования

Материал для исследования в патоморфологическую лабораторию поступает обязательно с сопроводительными документами – направлением на исследование. В зависимости от того, какие срезы нужно изготовить (парафиновые, криостатные), осуществляется первичная фиксация материала. Предпочтительным способом фиксации для последующего комплексного исследования, включающего использование гистологических и ИГХ-методик, является фиксация в 10 % нейтральном формалине. При этом объем фиксатора должен в 10–20 раз превышать объем материала.

Поступивший материал регистрируется в специальном журнале, который содержит информацию как о больном, так и о сроках обработки поступившего материала и выдачи результатов исследования. Для гистологической проводки биологический материал из емкости с фиксатором перемещается в специальные пластиковые кассеты (рис. 2.5.5).

Проводка материала с целью дальнейшей фиксации и уплотнения проводится в соответствии с регламентом, применяемым для определенного вида и объема ткани, целей исследования. Возможна проводка в ручном режиме лаборантом, однако это требует не только затраты времени, но и внимания, поскольку соблюдение сроков пребывания материала в определенном реагенте имеет большое значение для последующей обра-

ботки материала и получения качественных срезов [16].

На современном этапе для этих целей чаще используются гистопроцессоры, которые в автоматическом режиме, в соответствии с заданной программой выполняют полный цикл последовательного перемещения материала от фиксатора до среды, приближенной к заливному материалу, в частности, к парафину (рис. 2.5.6). Промежуточным реагентом между фиксатором и парафином обычно является



Рис. 2.5.5. Инструменты, баночки для фиксации биопсийного материала, пластиковые кассеты для проводки объектов и изготовления блоков



Рис. 2.5.6. Гистопроцессор, тип «Карусель», модель STP-120 «Микром» (Германия)

изопропиловый спирт. После завершения цикла обработки кассета с биологическим материалом извлекается лаборантом и переносится в емкость устройства для заливки образцов ткани парафином, например, EG1160 LEICA (Германия) (рис. 2.5.7).

Для изготовления гистологических срезов сформированный парафиновый блок вместе с основанием кассеты закрепляется в держателе блоков микротом. В патоморфологических лабораториях чаще используются ротационные микротомы, работающие в полуавтоматическом или автоматическом режиме. Необходимы также емкости для расправления срезов, столик для просушивания гистопрепаратов, микротомные ножи. В настоящее время чаще используются сменные лезвия, что положительно сказывается на качестве срезов. Для гистологических исследований используются обычные предметные стекла, для ИГХ – с адгезивным покрытием (рис. 2.5.8).



Рис. 2.5.7. Устройство для заливки образцов ткани парафином EG1160, LEICA (Германия)



Рис. 2.5.8. Оборудование для изготовления гистологических срезов: полуавтоматический ротационный микротом RM2245, термованна для расправления и нагревательный столик для высушивания парафиновых срезов, LEICA (Германия)

Использование криомикротомы для изготовления срезов

Использование современного криомикротомы (рис. 2.5.9) в практике подготовки гистологического материала дает существенные преимущества: сокращение времени, обычно требующегося для изготовления препаратов, поскольку отсутствует необходимость фиксации и длительного уплотнения материала для выполнения последующего микротомирования; возможность расширения диапазона исследований при постановке реакций на нефиксированном материале, в частности при использовании ряда гистохимических реакций, FISH-метода; стандартизация условий при обработке ма-

териала, что является необходимым критерием при выполнении морфометрических исследований.

Окрашивание гистологических препаратов

Следующим этапом подготовки биологического материала для исследований является окрашивание срезов – изготовление постоянных гистологических препаратов с заключением окрашенных срезов под покровные стекла с использованием монтирующих сред [16]. Этот этап работы может также выполняться в ручном режиме лаборантом или с использованием современного оборудования, в частности, аппарата для окрашивания гистологи-



Рис. 2.5.9. Криостат CM 1950, LEICA (Германия)

ческих и цитологических препаратов ST 5020 LEICA (Германия) (рис. 2.5.10).

Окрашивание с использованием автоматизированных процессоров позволяет проводить ра-



Рис. 2.5.10. Аппарат для окрашивания гистологических и цитологических препаратов ST 5020, LEICA (Германия)

боту с большим количеством материала в стандартизированных условиях при использовании соответствующей программы окрашивания.

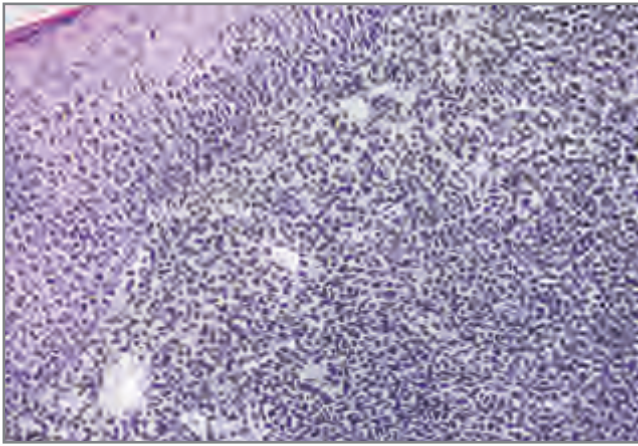
Патоморфологические исследования

Патоморфологические (гистологические) исследования выполняются врачом-патоморфологом с использованием гистологических препаратов, изготовленных на предыдущих этапах работы с исследуемым биологическим материалом. Обычно данные исследования проводятся на светооптическом уровне, что позволяет выявить структурные изменения как в объекте в целом, так и преобразования в структурных компонентах клеток. Этому способствует использование современного оборудования, например, микроскопа для лабораторных исследований Axio Imager M2 ZEISS (Германия), оснащенного набором объективов, позволяющих получить увеличение объектов до 1000-кратных размеров. Обычно исследовательские микроскопы подобного уровня укомплектованы цифровой камерой для ввода изображений, специализированной программой, позволяющей получать качественные изображения и проводить необходимые измерения объектов в процессе микроскопирования (рис. 2.5.11).

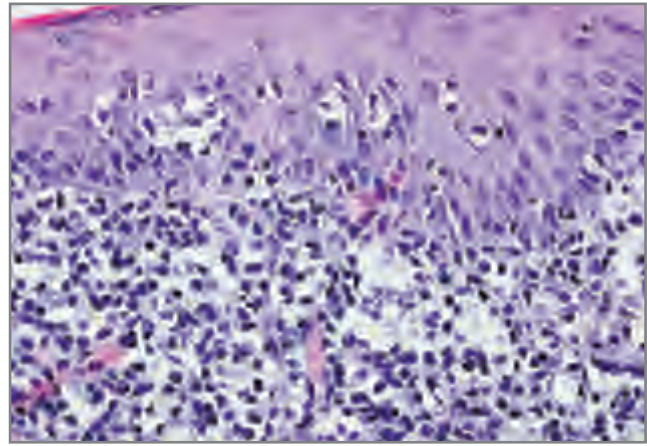
Подобный комплекс позволяет врачу-патоморфологу анализировать цифровые изображения не только для более детального описания исследуемого биологического материала при установлении диагноза, а также оптимизирует возможности создания электронного гистологического архива. На рис. 2.5.12 А-К представлены типичные патоморфологические изменения эпидермиса и дермы, позволяющие диагностировать отдельные ПЛК и опухолевые образования.



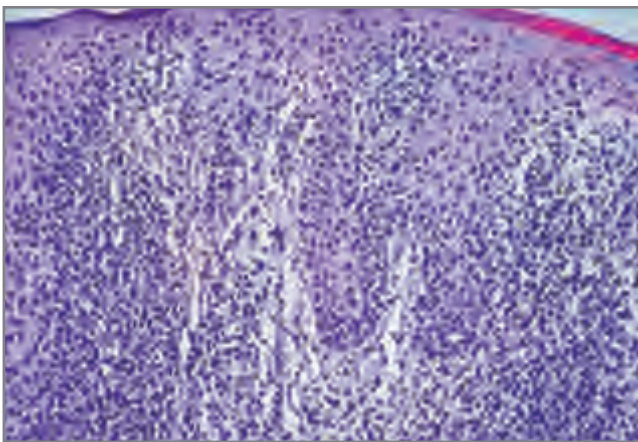
Рис. 2.5.11. Микроскоп для лабораторных исследований Axio Imager M2 ZEISS (Германия), укомплектованный цифровой камерой для ввода изображений



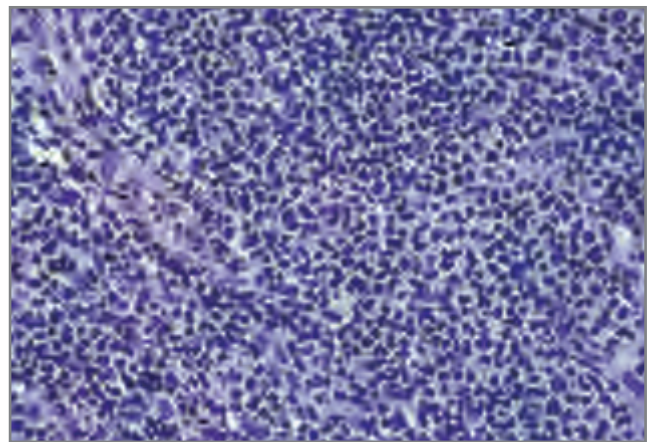
А. Грибовидный микоз, классическая форма, II стадия. Структурные изменения в эпидермисе и дерме с наличием обширного эпидермотропного инфильтрата, x100



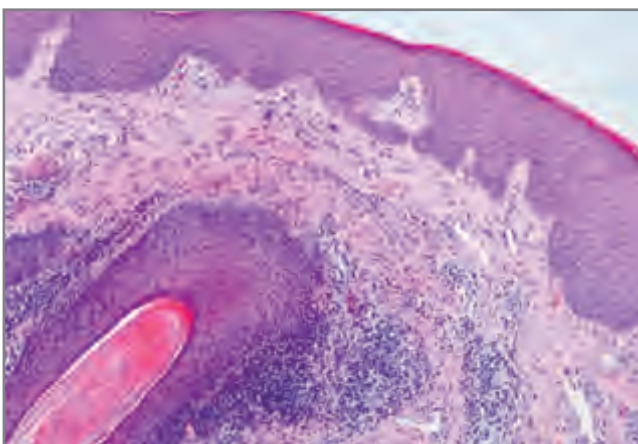
Б. Грибовидный микоз, классическая форма, II стадия. Сглаженность контуров эпидермиса, наличие микроабсцессов Потрие, эпидермотропизм, x400



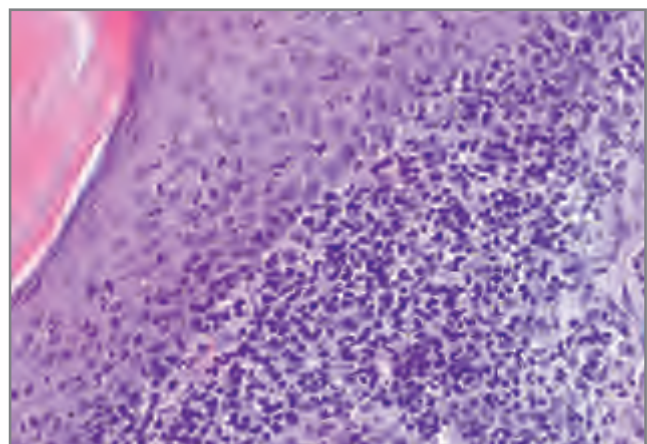
В. Грибовидный микоз, классическая форма, II стадия. Наличие лимфоцитов в сосочковом слое дермы, эпидермотропизм выражен в отдельных участках, x200



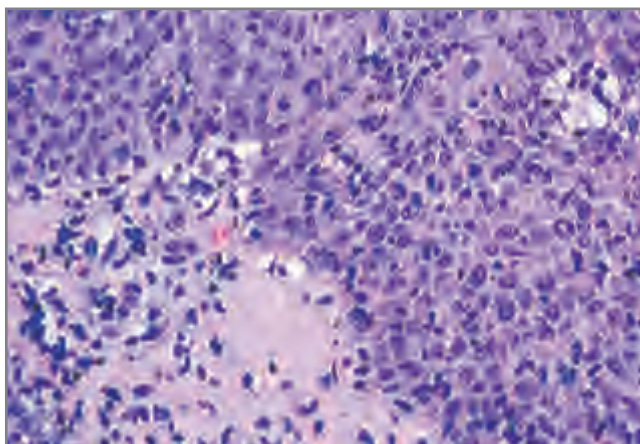
Г. Грибовидный микоз, классическая форма, II стадия. Плотный лимфогистиоцитарный инфильтрат в средней части дермы, x400



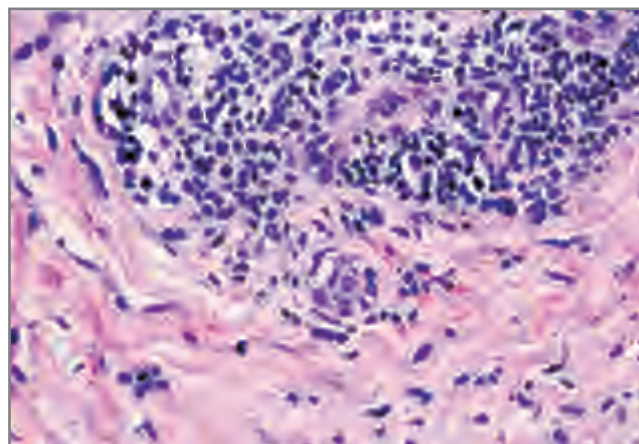
Д. Грибовидный микоз, фолликулотропный вариант. Нормальное строение эпидермиса и большей части дермы. Вблизи волосяного фолликула наблюдается увеличение количества лимфоцитов, x100



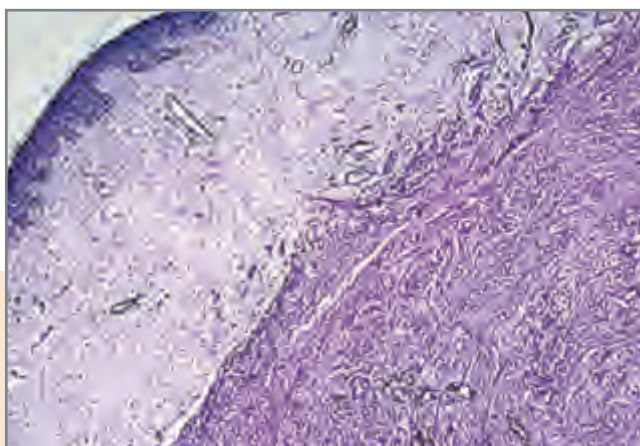
Е. Грибовидный микоз, фолликулотропный вариант. Перифолликулярный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов малого и среднего размеров, x400



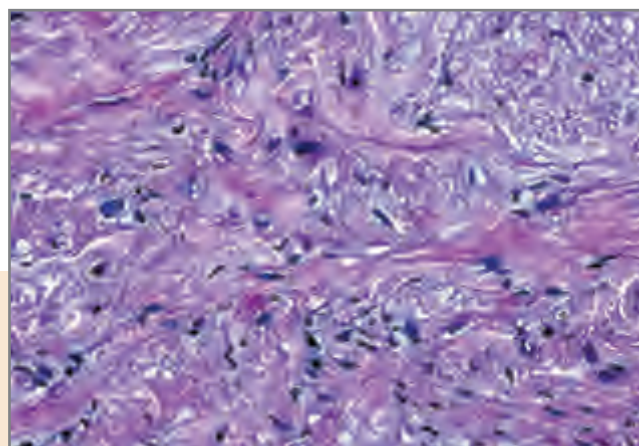
Ж. Лимфоматоидный папулез. Наличие лимфоцитов в эпидермисе и сосочковом слое дермы, присутствуют эозинофилы, х400



З. Лимфоматоидный папулез. Инфильтрат овальной формы из крупных атипичных лимфоидных клеток в средней части дермы, х400



И. Лейомиома кожи, х100



К. Лейомиома кожи, х400

Рис. 2.5.12 А–К. Характерные структурные изменения при отдельных заболеваниях кожи, выявляемые на первом этапе патоморфологического диагностирования с использованием обзорной методики – окрашивания гистологических препаратов гематоксилином-эозином

Патоморфологические исследования завершаются подготовкой заключения, в котором, помимо личных данных больного, характеристики исследуемого биологического объекта, отражены результаты проведенного гистологического исследования, окончательный или предварительный диагноз, при необходимости – рекомендации по дальнейшему исследованию материала, в частности, выполнению иммунофенотипирования (ИФТ).

Иммуногистохимические исследования

Выполнение иммуногистохимических (ИГХ) исследований является необходимым этапом при проведении дифференциальной диагностики хронических дерматозов и лимфо-пролиферативных заболеваний, клинические и патоморфологические проявления которых

малоразличимы, особенно на ранних стадиях развития ПЛК.

Постановка ИГХ-реакций чаще выполняется на парафиновых или криостатных срезах. В задачи ИГХ-исследования входят определение фенотипа опухолевых клеток (Т, НК или В), определение степени их зрелости (опухоль из клеток-предшественников или опухоль с периферическим, «зрелым» фенотипом), функциональных особенностей опухоли (пролиферативная активность, выраженность апоптоза, возможная устойчивость к цитостатикам).

Требования к фиксации материала, уплотнению, процессу микротомирования соответствуют предъявляемым критериям к изготовлению парафиновых препаратов. Отличительными моментами является применение стекла с адгезивным покрытием и их марки-

ровка с использованием специального принтера для последующего распознавания ИГХ-стейнером (ФИО больного, номер блока, дата ИФТ, используемая методика).

Подбор панели используемых антител и реагентов для дифференциальной диагностики различных заболеваний обусловлен поставленными задачами исследования. Возможна адаптация имеющегося, разработанного для используемого прибора, в

частности, иммуногистостейнера Bond-maX LEICA (Германия) (рис. 2.5.13 А, Б), стандартного протокола ИГХ-исследования в соответствии с особенностями исследуемого объекта (подбор времени воздействия реагентов, концентрации маркеров и прочие особенности ИГХ-обработки материала). При необходимости углубленного исследования возможна также разработка протоколов исследования для двойного ИФТ.

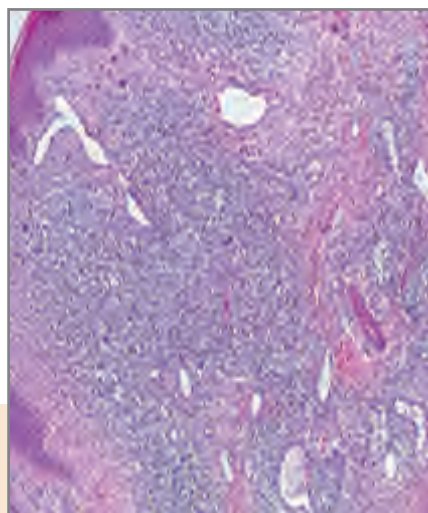


Рис. 2.5.13 А. Аппарат для иммуногистохимии Bond-maX LEICA (Германия)

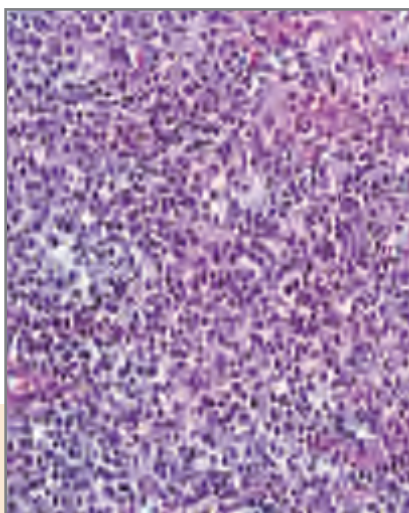


Рис. 2.5.13 Б. Рабочая камера иммуногистостейнера, состоящая из планшетов для стекол, блока для установки реагентов и манипулятора

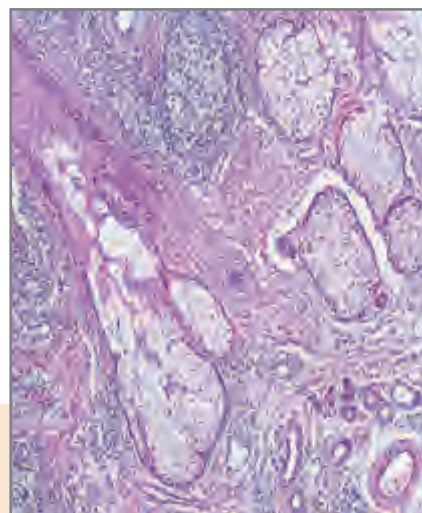
Обзорное окрашивание препаратов (по методу Ван-Гизона, гематоксилином-эозином) предназначено для выявления в целом структурных изменений в исследуемом объекте (рис. 2.5.14).



а



б



в

Рис. 2.5.14. Эпидермис, сосочковый и средний слой дермы (а), придатки кожи (пилосебоцейный комплекс) в глубоком слое дермы (в), х100. Средний слой дермы (б), х400. Определяется обширное лимфо-гистоцитарное инфильтрирование в различных слоях дермы. Окрашивание гематоксилином-эозином

Специальные методы окрашивания направлены на выявление конкретных структурных компонентов исследуемой ткани. Представленные отличия имеющихся патоморфологических критериев очевидны при окрашивании парафиновых препаратов стандартной тол-

щины у одного и того же больного в различных слоях кожи с использованием стандартной обзорной методики и методом ИФТ с использованием даже одного антитела, например, CD3 – маркера активированных Т-лимфоцитов (рис. 2.5.15).

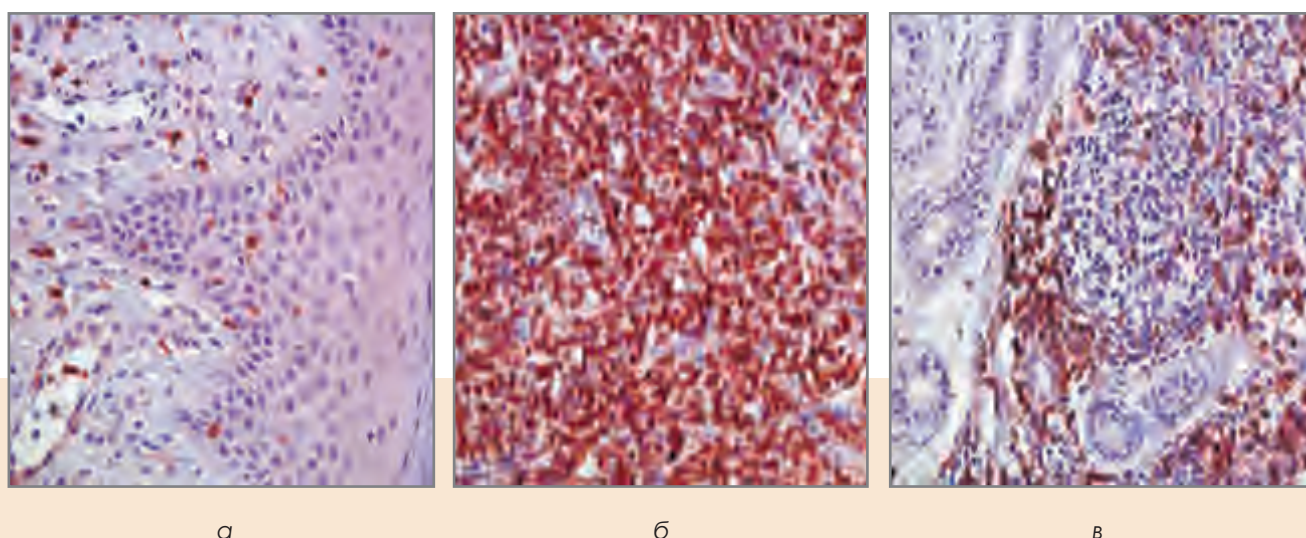


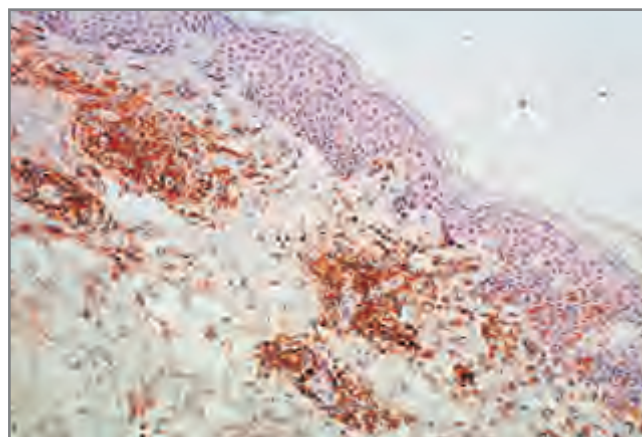
Рис. 2.5.15. Иммунофенотипирование с использованием CD3: выявляются активированные Т-лимфоциты (коричневый цвет) в различных слоях кожи (а – эпидермис и сосочковый слой дермы, б – средний слой дермы, в – глубокий слой дермы, эккринные потовые железы), x400. Докрашивание гематоксилином

Для диагностики ПЛК, в том числе их дифференцирования с хроническими дерматозами, определения типа и вида заболевания, распознавания иммунофенотипа лимфоцитарных / лимфоидных элементов пролиферата, разработаны и рекомендованы к использованию наборы (панели) моноклональных антител (МКА). Состав такой панели может быть различным, при этом расширенный вари-

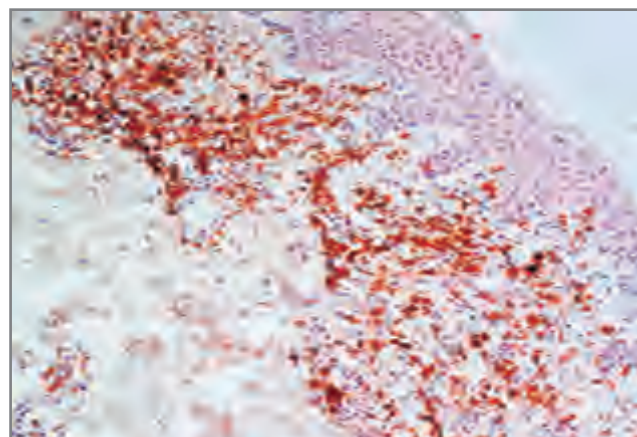
ант содержит около 30 МКА: CD1а, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD16, CD19, CD20, CD21, CD23, CD25, CD30, CD45RO, CD16, CD56, Ki67, CD68, CD79а, TCRαβ+, p53, bcl1-2, CD95, TIA-1, GranzymeB, perforin и др.

Пример позитивного окрашивания биоптата кожи больного Т-клеточной лимфомой кожи (ГМ) МКА CD4 и CD8 при стадийном развитии заболевания представлен на рис. 2.5.16.

CD 4

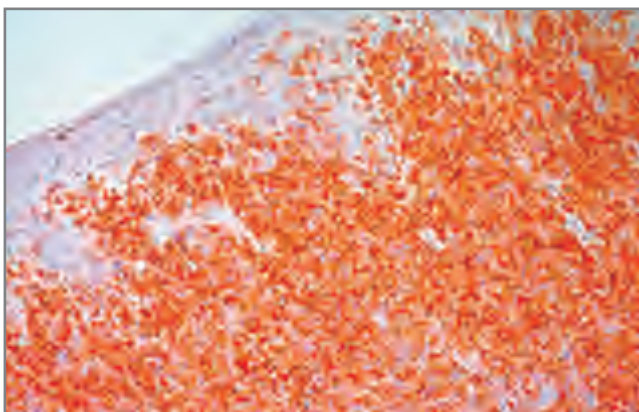


CD 8

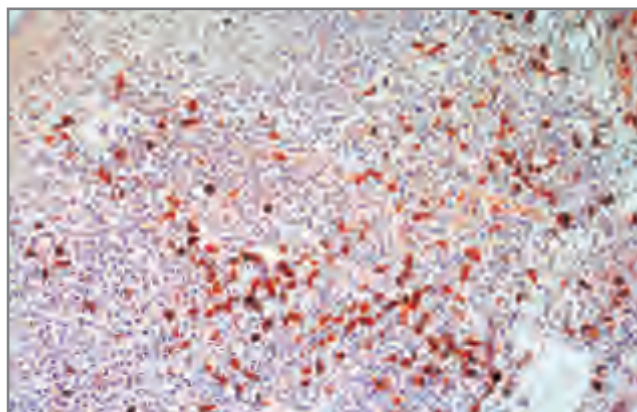


А–Б. Изменения, характерные для I стадии ГМ: незначительные преобразования в эпидермисе при наличии в дерме умеренно выраженного лимфоцитарного инфильтрата с паритетным количеством клеток CD4+ и CD8+

CD 4

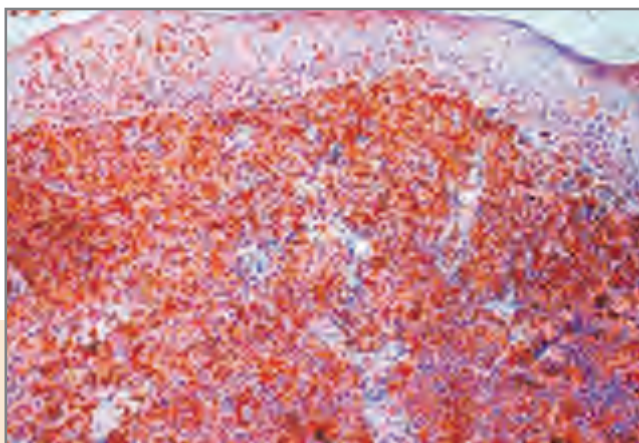


CD 8

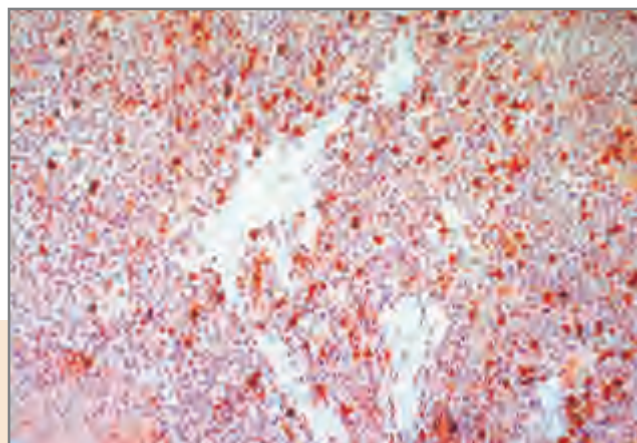


В–Г. ГМ II стадия. В образце из бляшечного элемента наблюдается обширное инфильтрирование эпидермиса и дермы, значительное возрастание плотности CD4+лимфоцитов; соотношение CD4+/CD8+лимфоцитов в дерме составило 4 : 1

CD 4



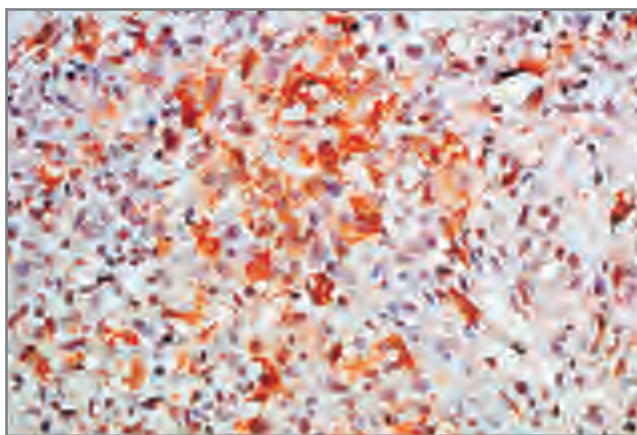
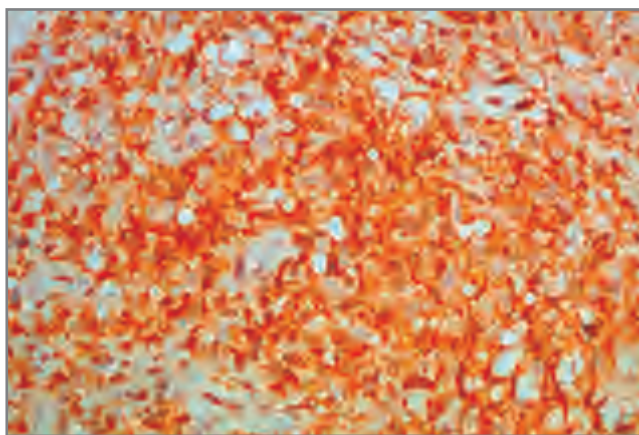
CD 8



Д–Е. В препаратах, полученных из участка опухоли, в дерме выявлено дальнейшее нарастание плотности CD4+лимфоцитов при значительном уменьшении объемной доли CD8позитивных клеток; соотношение CD4+/CD8+лимфоцитов в дерме составило 10 : 1

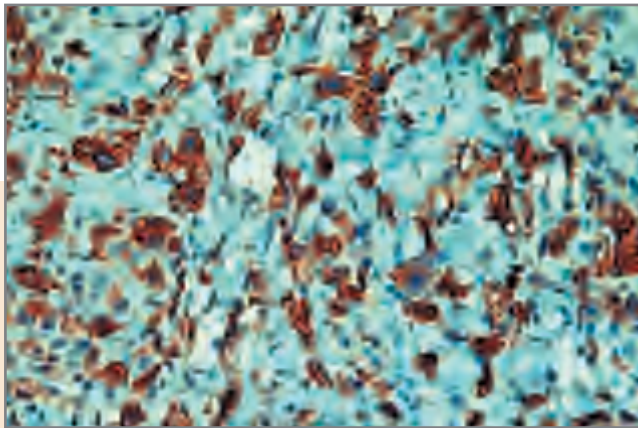
Рис. 2.5.16 А–Е. ИГХ-исследования биоптатов кожи при стадийном развитии ГМ, x200

Опухолевые клетки в большом количестве экспрессируют CD4 и CD30 при таких заболеваниях, как крупноклеточная лимфома кожи (CD30+) и лимфоматоидный папулез, что представлено на рис. 2.5.17.



А. Анапластическая крупноклеточная лимфома кожи, позитивное окрашивание CD4, x400

Б. Анапластическая крупноклеточная лимфома кожи, позитивное окрашивание CD30, x400



В. Лимфоматоидный папулез, позитивное окрашивание CD30, х630

Рис. 2.5.17. Экспрессия опухолевых клеток CD4+ и CD30+ при крупноклеточной лимфоме кожи (А, Б) и лимфоматоидном папулезе (В)

Другой разновидностью первичных лимфом кожи являются В-клеточные лимфомы, отличающиеся по гистологической структуре лимфоидного пролиферата в коже и демонстрирующие высокий уровень позитивности МКА CD20, CD21 (рис. 2.5.18).

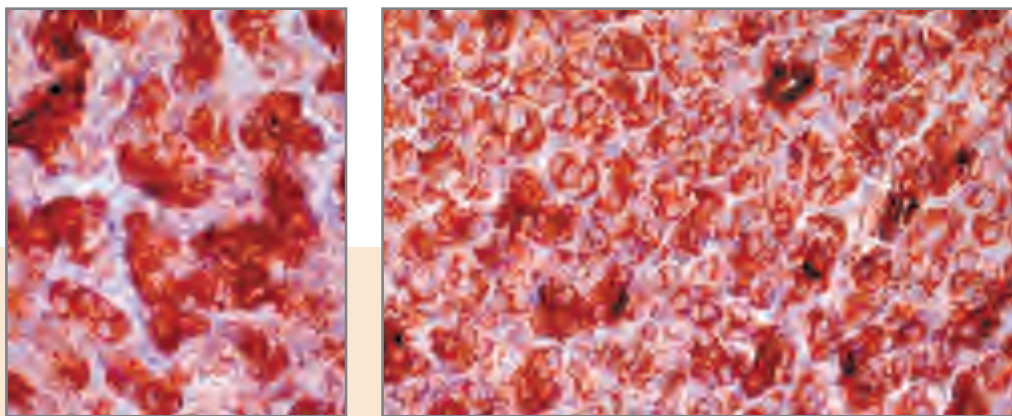


Рис. 2.5.18. Диффузная крупноклеточная В-ПЛК, иммунопозитивность CD20, х400

В дифференциальной диагностике ЛПЗК представляются важными исследование и оценка выраженности процессов пролиферации и апоптоза (рис. 2.5.19).

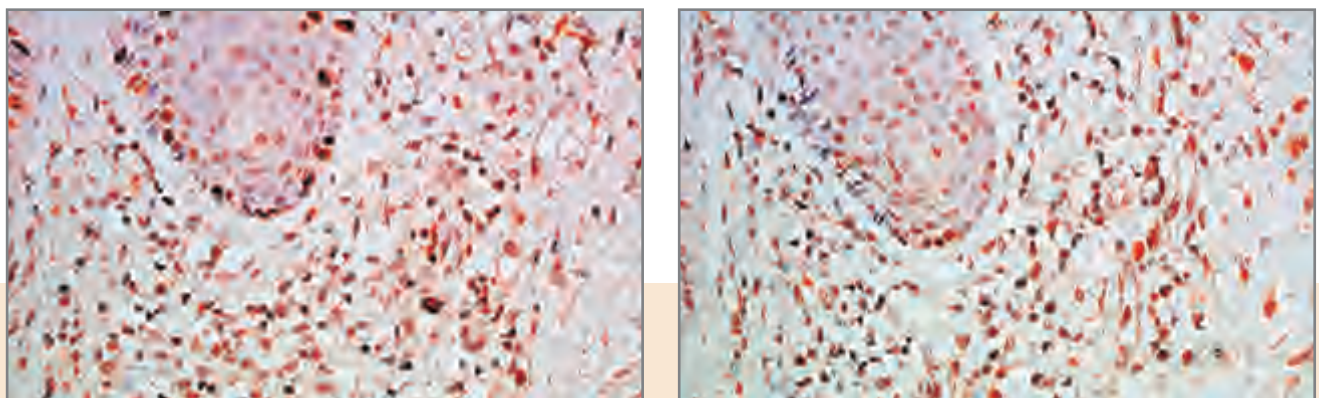
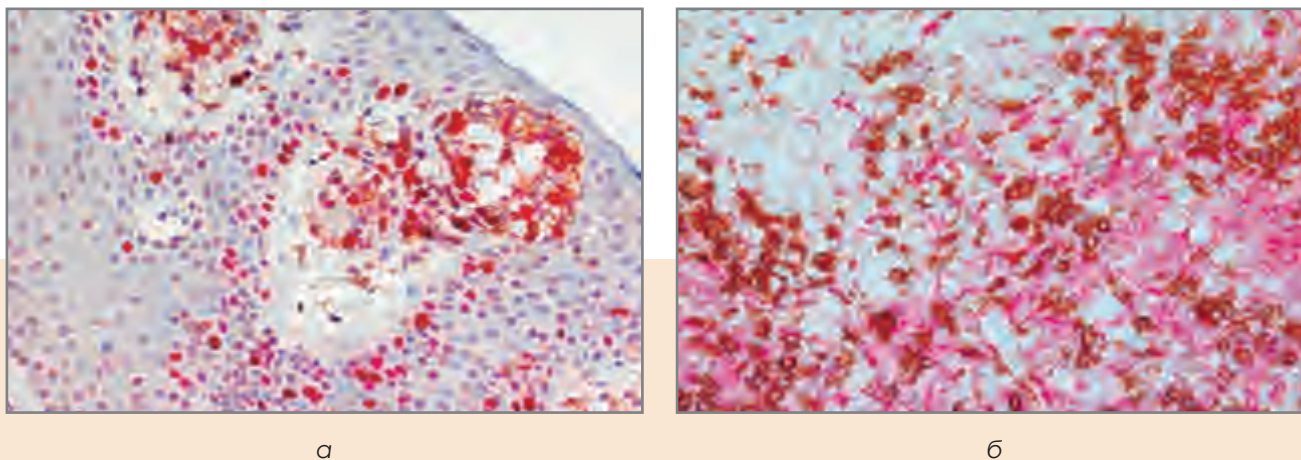


Рис. 2.5.19. Наличие пролиферирующих клеток (МКА Ki67+) (а); апоптотически измененные клетки (МКА Granzym B) в коже больного грибковым микозом, I стадия (б), х400

В целях более полной оценки иммунотипа лимфоцитов эпидермиса и дермы, функциональных потенций клеток кожи и пролиферации целесообразно использование

методики двойного ИГХ-окрашивания, которая дает возможность визуализации двух интересных объектов, окрашенных различными цветами, в одном поле зрения (рис. 2.5.20).



а

б

Рис. 2.5.20. Грибовидный микоз, II стадия: а – сочетанное выявление хелперов (CD4+, коричневый цвет) и пролиферирующих клеток (Ki67+, красный цвет) в эпидермисе; б – соотношение супрессоров (CD8+, коричневый цвет) и хелперов (CD4+, красный цвет) в дермальном инфильтрате, x400

ИФТ «двойной» меткой, представленное на рис. 2.5.20, зафиксировало значительное количество пролиферирующих клеток: кератиноцитов в мальпигиевом слое эпидермиса и лимфоцитов в составе микроабсцесса Потрие, что позволило уточнить клеточный состав микроабсцесса Потрие, выявить в нем определенное количество хел-

перов, а также визуально оценить на одном и том же участке дермального инфильтрата соотношение хелперов и супрессоров. Подбор антител для двойного ИФТ осуществляется в зависимости от цели исследования, при этом наиболее демонстративным является использование сочетания ядерного и мембранного иммуномаркеров.

Морфометрические исследования

Методики морфометрического анализа результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований кожи позволяют объективизировать полученные данные, ускорить процесс диагностики ПЛК, проводить мониторинг динамики изменения параметров лимфоидного инфильтрата, в том числе в процессе терапии, что отвечает требованиям доказательной медицины.

Для осуществления морфометрии необходимо создание системы, включающей микроскоп исследовательского уровня, цифровую камеру, специализированное программное обеспечение, компьютер с достаточным объемом оперативной памяти, монитор с высокой разрешающей способностью и хорошей цветопередачей (рис. 2.5.21).



Рис. 2.5.21. Комплекс оборудования для морфометрических исследований, состоящий из микроскопа для лабораторных исследований Axio Imager M2, цифровой камеры, специальной программы ZEN 2012 для ввода изображений, проведения измерений, документирования, ZEISS (Германия) и компьютера

С целью совершенствования программ для анализа результатов ИГХ-исследований, минимизации ручного выделения объектов, использования прецизионной, настраиваемой цветовой сегментации в автоматическом режиме применена автоматизированная система морфометрического анализа SIAMS-Photolab (Россия, Екатеринбург). Разработана а-версия модуля колориметрической оценки результатов ИГХ-реакций, позволяющая получить квантифицированную оценку иммунопозитивности различных

маркеров в коже больных, определить долю суммарной площади исследуемых структур, что нашло применение при диагностике ПЛК, исследовании иммуноморфологических характеристик клеток лимфоцитарного/лимфоидного пролиферата дермы у больных различными стадиями и формами ТКЛК [17].

На рис. 2.5.22 и 2.5.23 приведены примеры использования специализированных программ морфометрии клеток для ввода и обработки изображений.

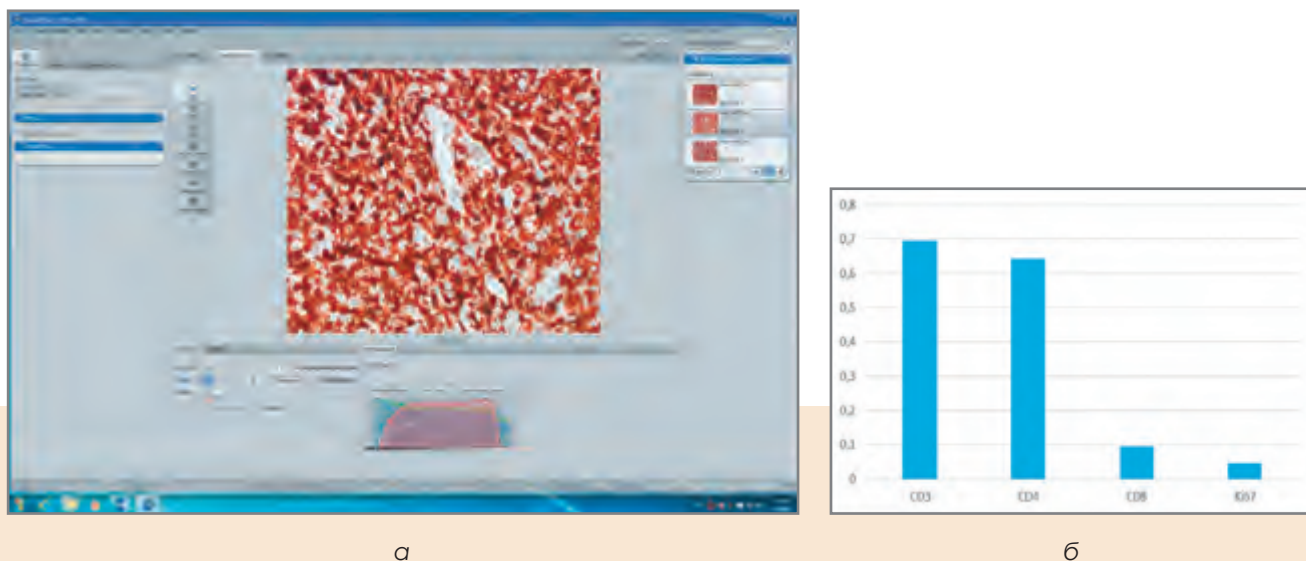


Рис. 2.5.22. Пример использования программы ZEN 2012 (Германия) для ввода изображений гистопрепаратов (а); характерное соотношение средних объемных долей активированных лимфоцитов в дермальном инфильтрате больного ГМ, II стадия (б)

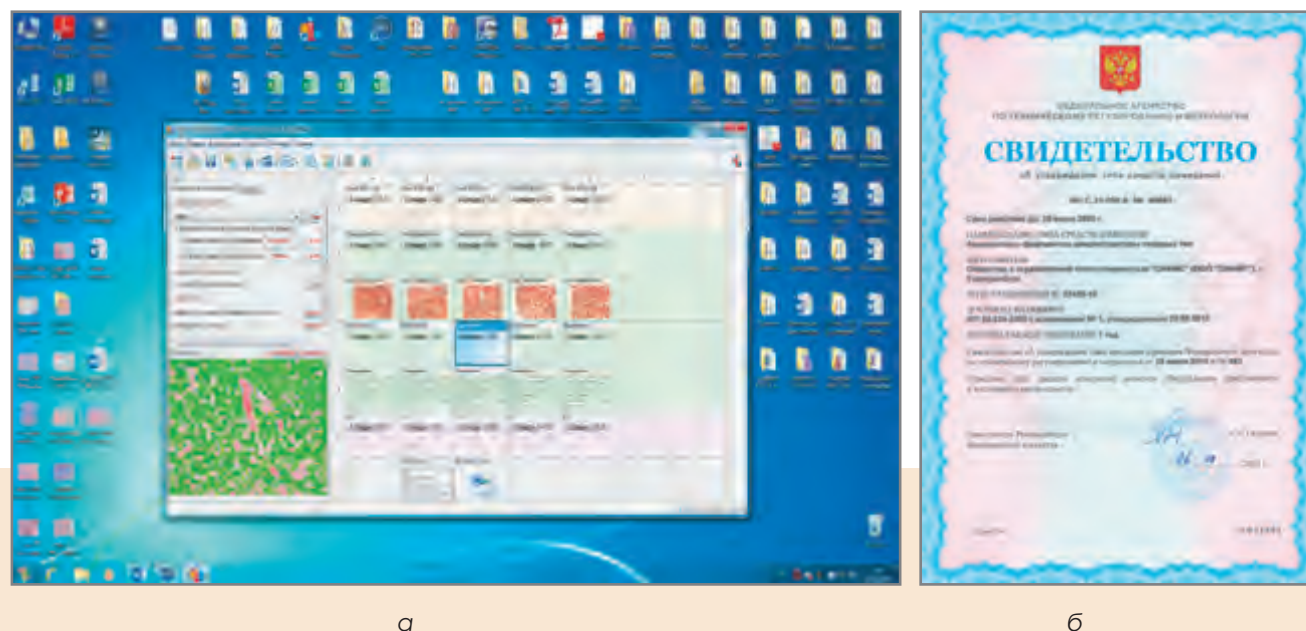


Рис. 2.5.23. Пример использования программы SIAMS (Россия) для определения объемной доли изучаемого объекта в каждом из пяти исследованных полей зрения, с вычислением средней объемной доли, предоставлением статистических данных и отчета по проведенному исследованию (а); свидетельство об утверждении программы измерений SIAMS (Россия, Екатеринбург) (б)

Инновационный метод диагностики ПЛК – конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) – высокотехнологичный метод неинвазивного исследования кожи и ее дериватов *in vivo*. Данный метод диагностики позволяет получить изображения эпидермиса, дермы, дериватов кожи с возможностью изучения клеточных структур, по разрешающей способности приближенный к гистологическому исследованию кожи. Чувствительность и специфичность данного метода варьирует от 80 до 98,6 %.

Большинство современных исследований по использованию КЛСМ в качестве диагностического метода посвящены изучению дерматоонкологических заболеваний (меланома, базалиома). В частности, в исследовании рассматривается диагностическая ценность КЛСМ при дифференциальной диагностике БКР, меланомы, внутрикожных невусов. Оцениваются такие параметры, как клеточный инфильтрат, атипия клеток, неоваскуляризация онкологических элементов. Основной задачей исследований в области КЛСМ является научное обоснование и валидизация патогномоничных симптомов указанных дерматологических и онкологических проявлений заболеваний.

Данные по изучению феноменов, визуализирующихся при первичных лимфомах кожи,

немногочисленны и до настоящего времени находятся в процессе исследования для определения возможностей их количественной оценки и использования в дифференциальной диагностике на предбиопсийном этапе.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия проводится на аппарате Viva Scope® 1500/3000 (MAVIG GmbH Munich, Germany) с исследованием кожи на глубину до 120 мкм и площадью 8 x 8 мм, с мозаичным изображением Vivablock, 1 шаг – 30 мкм (рис. 2.5.24).

При исследовании морфологической структуры кожи методом КЛСМ были выявлены ранее описанные признаки, отражающие морфофункциональные изменения эпидермиса и дермы у больных ГМ [18; 19]. Так, в эпидермальном слое кожи отмечены эпидермальный «беспорядок», спонгиоз и потеря структуры мембран клеток, визуализировались инфильтраты из атипичных лимфоцитов и дендритные клетки; на уровне дермо-эпидермального соединения – множество атипичных лимфоцитов и потеря контура сосочков; в дерме – атипичные лимфоциты, изредка – увеличение количества и диаметра сосудов (рис. 2.5.25–2.5.28).



Рис. 2.2.24. Viva Scope® 1500/3000
(MAVIG GmbH Munich, Germany)

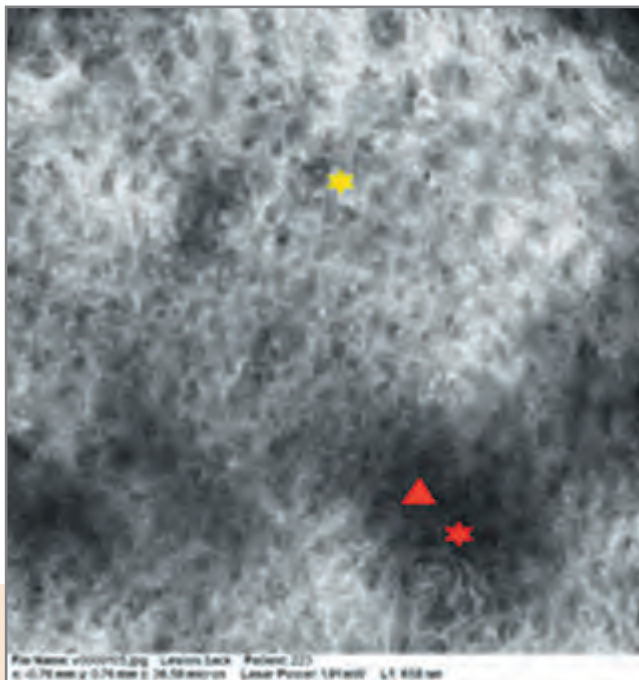


Рис. 2.5.25. Проявления эпидермального «беспорядка», наличия атипичных лимфоцитов, спонгиоза. Имидж сделан на уровне границ зернистого и шиповатого слоя и показывает плеоморфизм кератиноцитов с размытыми межклеточными связями (желтые звездочки) и темные области низкой рефрактивности (красная звездочка), в котором нарушаются разграничения единичных клеток и общий вид «медовых сот» эпидермиса

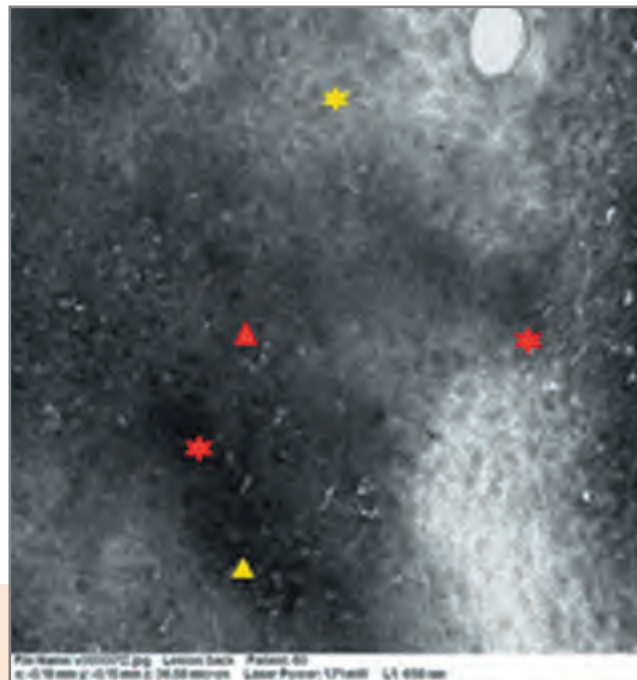


Рис. 2.5.26. Имидж показывает более выраженные проявления деструкции кератиноцитов (звездочки); кроме того, имеются кератиноциты с яркой светлой цитоплазмой (желтые стрелки) и много малых и средних светлых округлых клеток различной морфологии (красные стрелки)

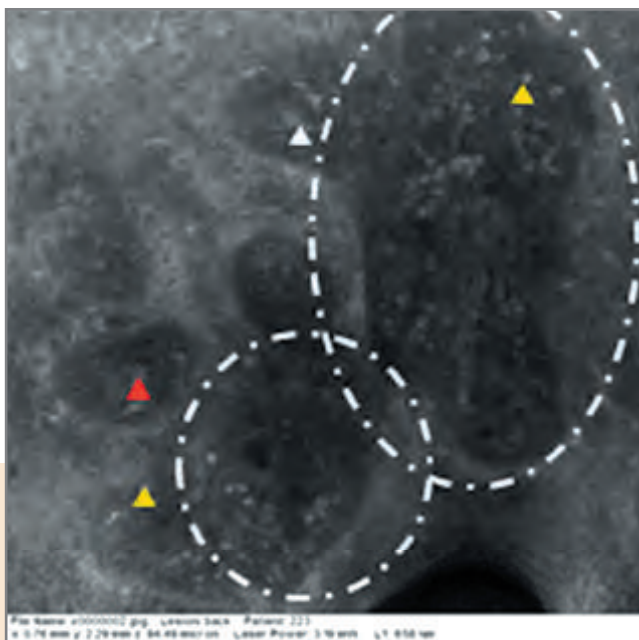


Рис. 2.5.27. Имидж демонстрирует гипорефрактивность сосочков в локализации дермо-эпидермального соединения, атипичные лимфоциты (красные стрелки), плеоморфные светлые клетки (желтые стрелки); участки четко ограниченных vesicle-like проявлений, возможно, абсцессов Потрие (белые пунктирные окружности)

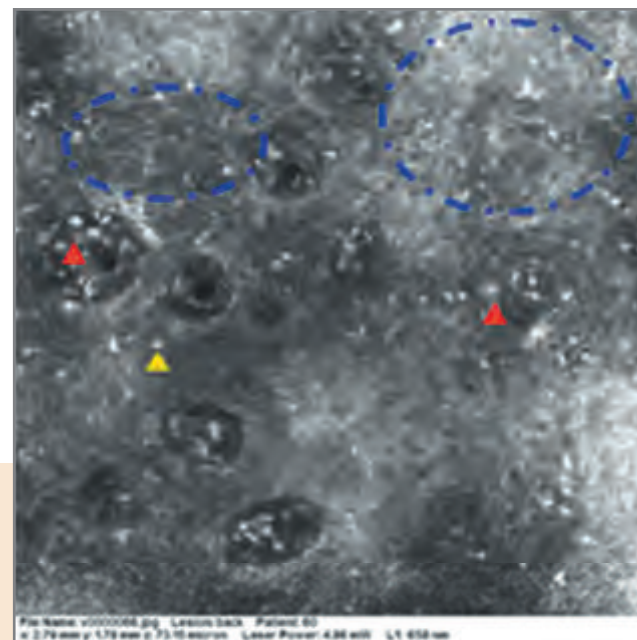


Рис. 2.5.28. Видны значимые признаки клеточной инфильтрации (стрелки), кератиноциты с удлиненными ядрами (синие пунктирные окружности)

У трех из обследованных пациентов при изучении с помощью КЛСМ особенностей перифолликулярной области дермы выявлены морфологические признаки, характерные для фолликулотропного подтипа ГМ. Эти признаки были вариабельно выражены (рис. 2.5.29–2.5.31).

Перифолликулярно расположенные атипичные округлые лимфоциты (красные круги)

были умеренно и ярко выражены у всех пациентов. В значительной степени у всех обследуемых больных ГМ зафиксирована потеря контура сосочков дермы и изменение их формы с округлой на вытянутую (желтые звездочки), расположенных перифолликулярно. Также у всех трех пациентов отмечается умеренная выраженность изменения структуры волосяного фолликула (синие прямоугольники).

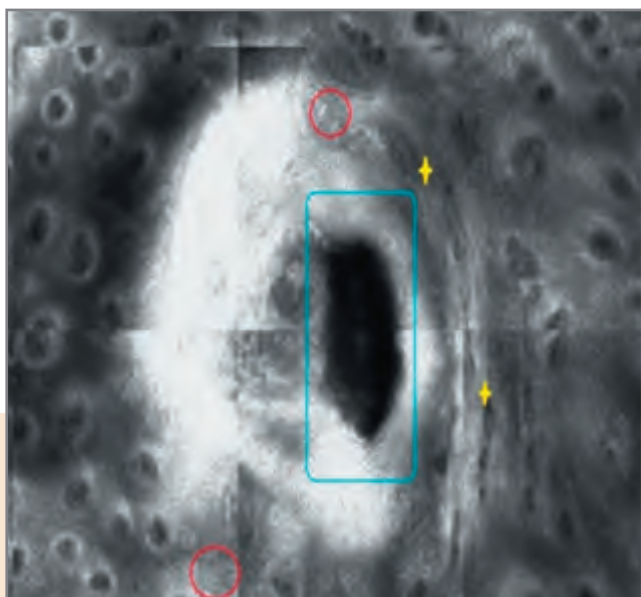


Рис. 2.5.29. Конфокальный имидж дермо-эпидермального соединения в пораженной коже передней поверхности брюшной стенки



Рис. 2.5.30. Конфокальный имидж дермо-эпидермального соединения в пораженной коже лица

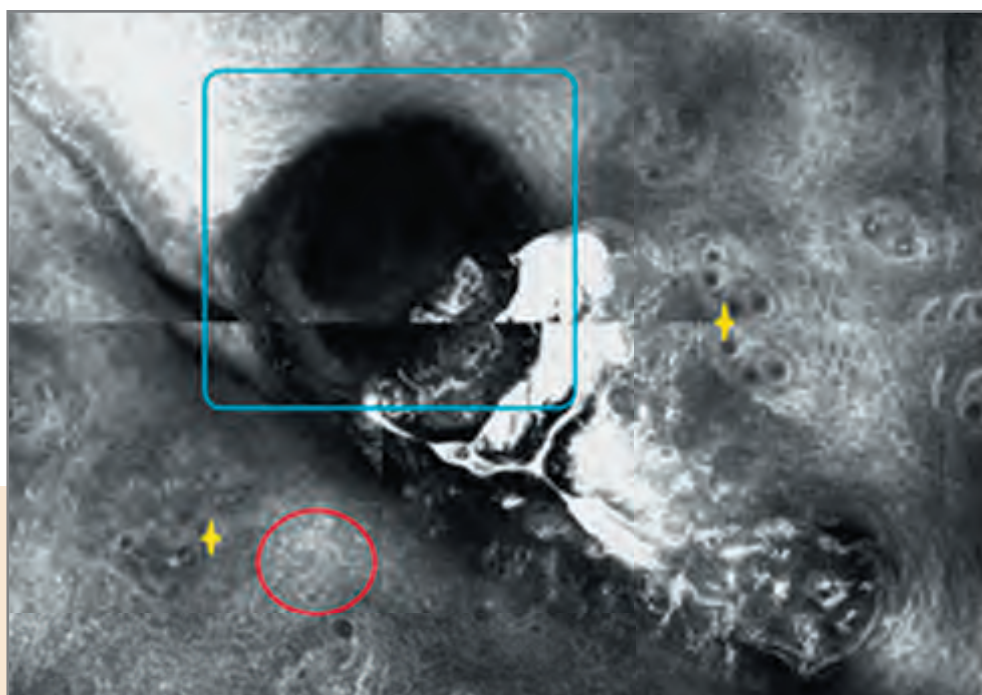


Рис. 2.5.31. Конфокальный имидж дермо-эпидермального соединения в пораженной коже левого предплечья

Наши исследования показали, что степень выраженности визуализируемых симптомов ГМ в области всех слоев кожи увеличивается с прогрессированием заболевания. При начальной (I стадии) изменения носят фокусный характер, а с увеличением тяжести процесса (III стадия) инфильтрация атипичными лимфоцитами увеличивается на всех уровнях. Визуализация абсцессов Потрие, напротив, уменьшается при поздней стадии ГМ, а в целом эпидермальные нарушения определяются более выраженными при ранних стадиях заболевания. Дополнительно у больных с ФТГМ в эпидермальном слое

кожи были выявлены инфильтраты из атипичных лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов, регистрировалось нарушение структуры «медовых сот», потеря округлой формы перифолликулярных сосочков.

Полученные данные КЛСМ позволяют в режиме реального времени объективизировать морфофункциональные изменения, происходящие в коже при грибковидном микозе, на предбиопсийном этапе предположить формирование ФТГМ, что доказывает диагностическую ценность метода при проведении неинвазивной диагностики.

2.6. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ПЕРВИЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ КОЖИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

Актуализация проблемы

Проблема своевременной диагностики и эффективного лечения первичных лимфом кожи (ПЛК), как и других новообразований, является одной из наиболее актуальных проблем медицины, затрагивает многие аспекты жизни общества и поэтому имеет статус государственной [1].

Своевременность обращения к проблеме ПЛК определяется отсутствием достоверных данных о заболеваемости в территориях РФ, объективной сложностью диагностики на ранних стадиях развития заболевания; сложностью проведения терапии, что подчас связано с отсутствием междисциплинарного взаимодействия с онкологами и гематологами, а также с отсутствием современных организационных решений по осуществлению специализированной помощи больным ПЛК [5; 12].

По данным литературы, заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в мире варьирует от 0,3 до 1,18 случаев на 100 тыс. населения и продолжает увеличиваться, а в США, по данным эпидемиологических исследований, количество вновь диагностируемых ЗЛК за последние 30 лет утроилось [5–7].

В Российской Федерации анализ заболеваемости ПЛК затруднен, поскольку повсеместно ПЛК подлежат учету в общем разделе злокачественных новообразований (C00–C97), в рубрике злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани (C81–C96) и теряются в группе злокачественных лимфом (C84), где первичные кожные лимфомы регистрируются вместе с другими перифе-

рическими лимфомами. Таким образом, существующая система статистического учета позволяет судить о заболеваемости ПЛК лишь косвенным путем, основываясь на динамике изменений всей группы злокачественных новообразований лимфоидной ткани.

Анализ ситуации в регионах РФ показал низкий уровень регистрации ПЛК в территориальных кожно-венерологических диспансерах (31,4 %) и полное отсутствие диагностированных случаев в 68,6 % учреждений Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов; недостаточное внимание к формированию группы диспансерного наблюдения больных с подозрением на развитие лимфом кожи. Выявлены факторы, определяющие неудовлетворительный уровень диагностирования ПЛК, в том числе на ранних стадиях развития заболевания, что связано с недостаточным кадровым и ресурсным обеспечением, низкой диагностической активностью и трудностями во взаимодействии со смежными специалистами.

Установлена низкая терапевтическая активность специалистов, дерматовенерологов, недостаточное использование стандартных и воспроизводимых в дерматовенерологических учреждениях методов патогенетической терапии ПЛК (ФХТ, системные ретиноиды, интерфероны, экстракорпоральный фотоферез), что частично имеет объективные причины [1].

В последние годы значительно изменились правовые, организационные, методологиче-

ские подходы к оказанию всех видов специализированной медицинской помощи, включая профиль дерматовенерологии. Проведенная модернизация материально-технической и терапевтической базы лечебных учреждений и клиник позволила улучшить параметры диагностики и лечения пациентов, повысить качество и доступность оказания медицинской помощи, однако в полной мере эти прогрессивные изменения еще не нашли своей полной реализации в территориях РФ. Актуальность разработки современных организационных технологий в разделе ПЛК подчеркивают многие специалисты, указывая на необходимость совершенствования тактики взаимодействия врачей-дерматовенерологов и онкологов (гематологов) при ведении больных ПЛК с различными стадиями заболевания, внедрения в практику передовых диагностических и терапевтических технологий, разработки современных подходов к эффективному диспансерному наблюдению пациентов с данной патологией [1; 12].

Информационно-аналитический контекстный анализ нормативно-правовых основ оказания специализированной медицинской помощи больным дерматозами и первичными лимфомами кожи

В настоящее время оказание медицинской помощи гражданам России регламентировано Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями от 25 июня 2012 г., 2, 23 июля, 27 сентября, 25 ноября, 28 декабря 2013 г., 4 июня, 21 июля, 22 октября, 1, 31 декабря 2014 г., 8 марта, 6 апреля, 29 июня, 13 июля, 30 сентября, 14, 29 декабря 2015 г., 5 апреля 2016 г.) (принят Государственной думой 1 ноября 2011 г., одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 г.). Согласно ст. 37 настоящего Федерального закона (далее 323-ФЗ) медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядком оказания медицинской помощи, обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации.

Новая, актуализированная редакция документа «Порядок оказания медицинской помощи по профилю “дерматовенерология”» была утверждена приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 924н (зарегистрирован в Минюсте РФ 21 декабря 2012 г., регистрационный № 26302) (далее – Порядок ДВ). В данном документе в п. 11 указано, что «специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь больным оказывается врачами-дерматовенерологами

и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию», а в п. 17 определено, что «в случае выявления (подозрения) онкологического заболевания у больного во время оказания медицинской помощи больного направляют в первичный онкологический кабинет (отделение)».

В Приложении № 6 к Порядку ДВ «Правил организации деятельности консультативно-диагностического отделения кожно-венерологического диспансера» указано, что «отделение осуществляет функции по профилактике, диагностике, лечению и диспансерному наблюдению:

- больных с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки;
- косметологическими дефектами кожи;
- инфекциями, передаваемыми половым путем;
- ассоциированными заболеваниями, направляемых врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами) и врачами других специальностей, а также обратившихся самостоятельно;
- лиц с повышенным риском дерматовенерологических заболеваний, направляемых кабинетами медицинской профилактики, кабинетами доврачебного контроля поликлиник категории больных».

Приложением № 9 «Правил организации деятельности стационарного отделения кожно-венерологического диспансера» определен порядок организации деятельности стационарного отделения кожно-венерологического диспансера, определено, что стационарное отделение осуществляет функции по оказанию медицинской помощи больным со следующими заболеваниями и состояниями:

- тяжелые заболевания кожи и ее придатков;
- дерматозы, требующие сложного диагностического поиска;
- инфекции, передаваемые половым путем (при наличии поименованных показаний).

В Приложении № 21 к Порядку ДВ изложены «Правила организации деятельности клиники научных организаций, учреждений высшего профессионального и дополнительного профессионального образования» (далее – клиника).

В п. 5 данного приложения указано, что «клиника осуществляет функции оказания первичной специализированной медико-санитарной и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи больным по профилю “дерматовенерология”:

- для обеспечения учебного процесса, проведения научных и клинических исследований;

– большим тяжелыми формами заболеваний кожи, подкожно-жировой клетчатки и осложненными формами инфекций, передаваемых половым путем, требующих сложного диагностического поиска и (или) при отсутствии эффективности ранее проводимой терапии».

В п. 6 поименовано, что, «в клиники, образованные в структуре научных и образовательных организаций, госпитализация больных осуществляется со следующими заболеваниями и состояниями:

- тяжелые заболевания кожи и ее придатков;
- дерматозы, требующие сложного диагностического поиска».

Другими словами, стационарное и амбулаторное лечение больных с установленными диагнозами ПЛК в новой редакции Порядка ДВ

не предусмотрено ни в КВУ, ни в профильных клиниках научных организаций.

Следует отметить, что первичные проявления ПЛК вполне можно отнести к категории «дерматозы, требующие сложного диагностического поиска», а диагностика ПЛК предусматривает клинический этап оценки особенностей проявлений и течения процесса, проведения инцизионной биопсии участка пораженной кожи, патоморфологического и иммуногистохимического исследований.

В Приложениях № 17 и № 23 к Порядку ДВ приведен Стандарт оснащения патоморфологического подразделения клинко-диагностической лаборатории КВУ и клиники научных организаций, учреждений высшего профессионального и дополнительного профессионального образования (табл. 2.6.1).

Таблица 2.6.1

**Оснащение патоморфологических подразделений
клинко-диагностической лаборатории КВУ и клиники научных организаций,
учреждений высшего профессионального и дополнительного
профессионального образования**

Приложение № 17	Приложение № 23
<i>Наименование оснащения (оборудования)</i>	
Микротом ротационный или санный	Микротом ротационный или санный
Микроскоп стандартный лабораторный	Микроскоп стандартный лабораторный
Термованна для расправления гистологических срезов	Термованна для расправления гистологических срезов
Нагревательные столики для сушки парафиновых срезов	Нагревательные столики для сушки парафиновых срезов
Термостат	Термостат
Ламинарный шкаф	Аппарат для вакуумной проводки (обработки) тканей
Горелка спиртовая	Аппарат для заливки тканей в парафин
Облучатель бактерицидный	Аппарат для автоматической окраски препаратов
Набор дозаторов одноканальных	Криостатный микротом
Бытовой холодильник	Иммуногистостейнер
Весы электронные	Лазерный сканирующий конфокальный микроскоп для исследований <i>in vitro</i>
pH-метр	Световой микроскоп, оснащенный цифровой камерой

Анализ перечня лабораторного оборудования свидетельствует, что в КВУ возможны организация и проведение только патоморфологических исследований пораженной кожи, тогда как в аналогичной лаборатории клиники научной организации предполагается осуществление иммуногистохимических исследований (иммунофенотипирование), необходимых для верификации диагноза ПЛК и определения вида лимфомы.

Таким образом, действующие нормативные документы содержат возможность оказания амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи больным на стадии диагностики возможной ПЛК, что относится к категории пациентов, «требующих сложного диагностического поиска», тогда как лечение

пациентов с установленным диагнозом ПЛК невозможно в условиях учреждений дерматовенерологического профиля и даже в научных клиниках ни в стационарном, ни в амбулаторном режиме.

Описанные нормативные условия оказания специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» привели к тому, что контингент больных с ПЛК, в том числе с установленными диагнозами ГМ, лимфоматоидный папулез и др., даже на ранних стадиях развития заболевания, оказался вне компетенции специалистов-дерматовенерологов, а пациенты были вынуждены обращаться в территориальные медицинские организации, оказывающие помощь по профилю «онкология» и «гематология».

Оценивая сложившуюся ситуацию, многие специалисты отмечают, что в случае, когда для оказания медицинской помощи пациенты с данной патологией были направлены к онкологам на этапе первичного обращения и на ранних стадиях заболевания, часть больных из-за отсутствия убедительных гистологических признаков опухолевой прогрессии оставалась совсем без лечения, что в некоторых случаях способствовало прогрессированию заболевания. Другим больным ПЛК, с более четкими гистологическими признаками опухолевого процесса в ранних стадиях развития заболевания, назначалось неоправданно агрессивное лечение (например, курсовая полихимиотерапия) в случаях, когда оно не требовалось. Такой подход приводил к ухудшению общего состояния пациентов, драматическому снижению качества их жизни, формированию множества ятрогенных осложнений; наблюдалось увеличение числа случаев с одновременными Т- и В-клеточными пролиферациями, лейкомиями от СНОР-терапии, что, очевидно, также связано с ошибками в выборе тактики лечения [1; 2; 4; 12].

В 2014 г. были разработаны и опубликованы «Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний», где в главе, посвященной первичным кожным лимфомам, определены необходимые параметры клинической, патоморфологической диагностики ПЛК, иммуногистохимические маркеры, обязательные для верификации основных разновидностей ПЛК Т-клеточного генеза: ГМ, синдром Сезари, лимфоматоидный папулез, анапластическая крупноклеточная лимфома кожи (АКЛК). В 2015 г. Российским обществом дерматовенерологов и косметологов, Российским профессиональным обществом онкогематологов и Национальным гематологическим обществом были разработаны «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи» [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/].

Указанные рекомендации соответствуют таковым, разработанным гематологами.

В рекомендациях изложены подходы к клинической, пато- и иммуногистохимической диагностике ПЛК на различных стадиях развития заболевания, акцентируется необходимость комплексной клинико-лабораторной оценки данных, показаны градации стадирования Т-ПЛК, подчеркивается необходимость дополнительных инструментальных данных для выявления экстракутантных поражений.

В разделе, посвященном терапии ПЛК, четко выделена терапия ранних стадий (IA–IIA) ГМ: в настоящее время для ранних стадий ГМ консервативный подход с применением наружной терапии (НТ) является предпочитае-

мым лечением первой линии. Для пациентов в IA стадии с небольшими очагами поражения кожи допускается тактика «наблюдай и жди» под строгим контролем врача.

У пациентов с IA, IB и IIA стадиями используются следующие виды НТ: топические глюкокортикостероидные препараты; узкополное ультрафиолетовое облучение спектра В 311 нм; ПУВА-терапия; локальная лучевая терапия, а также тотальное облучение кожи.

При отсутствии или недостаточном эффекте НТ для терапии второй линии при ранних стадиях ГМ могут использоваться: ретиноиды; интерферон-α (IFN-α), в том числе в комбинации с ПУВА, ретиноидами и химиотерапией; метотрексат 25–75 мг в неделю.

Контекстный анализ обоих приведенных источников четко показывает, что терапия больных ранними стадиями ГМ (IA, IB и IIA) в подавляющем числе случаев может проводиться исключительно в условиях учреждений дерматовенерологического профиля. В то же время новые, современные Стандарты оказания медицинской помощи больным ПЛК на ранних стадиях развития, включая первичную медико-санитарную специализированную (амбулаторно), специализированную в условиях стационара и дневного стационара, не разработаны.

Экспертный анализ возможностей учреждений дерматовенерологического, гематологического и онкологического профиля в оказании специализированной медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи на территории Свердловской области

В Свердловской области медицинскую помощь больным по профилю «дерматовенерология» оказывают специалисты в кабинетах, отделениях дерматовенерологии в территориях области и в г. Екатеринбурге, а также в ГБУЗ СО «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер» и в его филиалах. Все поименованные учреждения (подразделения) оказывают первичную специализированную медико-санитарную помощь по профилю «дерматовенерология» в амбулаторных условиях и в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения). Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается исключительно только в ГБУ СО «УрНИИДВиИ» в стационарных условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение.

Кроме отсутствия стационаров с круглосуточным пребыванием, указанные учреждения здравоохранения Свердловской области не располагают поименованными в Порядке ДВ патоморфологическими подразделени-

ями клинико-диагностических лабораторий, а также оснащением для проведения ряда терапевтических технологий, указанных в Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных лимфомами кожи. Практика показывает, что все пациенты, имеющие сложные диагностические случаи, в том числе для исключения ПЛК, с тяжелым течением дерматозов, неэффективностью предшествующей терапии, были направлены и получили специализированную медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара в клинике ГБУ СО «УрНИИДВиИ».

Жителям Свердловской области и г. Екатеринбурга, больным лимфопролиферативными заболеваниями, входящими в перечень, определенный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 №930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гематология”», медицинская помощь оказывается под методическим руководством специалистов Областного гематологического центра ГБУЗ СО «СОКБ № 1» или городского гематологического центра МБУ «ЦГБ № 7» (для жителей г. Екатеринбурга). При наличии показаний к назначению и проведению лучевых методов терапии пациенты получают помощь в медицинских организациях, имеющих лицензию по радиологии – ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» и его филиалы.

В настоящее время ГБУ СО «УрНИИДВиИ» располагает высокотехнологичной материально-технической базой и возможностями комплексной диагностики ПЛК, а также потенциалом для продолжения научно-исследовательских разработок по изучению фундаментальных и прикладных аспектов ПЛК (рис. 2.6.1).

В 2011–2015 гг. в клинике УрНИИДВиИ было проведено клиническое наблюдение и обследование 292 больных с подозрением на ЛПЗ. Диагностический алгоритм включал клиническую оценку кожных проявлений, анамнеза и тяжести заболевания, лабораторные методы исследования больных, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата кожи, а также проведение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

Из этого числа у 226 (77,4 %) больных были установлены достоверные диагнозы хронических дерматозов (атопический дерматит, экзема, болезнь Девержи, красный плоский лишай), у 48 (16,4 %) больных впервые был установлен диагноз лимфомы кожи и лишь у 18 (6,1 %) больных диагноз не был уточнен и рекомендовано повторное патоморфологическое исследование в динамике. Среди всех

больных лимфомами кожи в 43 (89,5 %) случаях были диагностированы Т- и NK-клеточные лимфомы кожи и только в 5 (10,5 %) случаях – В-клеточные лимфомы кожи. В структуре Т- и NK-клеточных лимфом кожи подавляющее число составили больные грибвидным микозом – 36 случаев (87,8 %). Кроме этого, были впервые диагностированы 3 случая CD30+ первичной анапластической крупноклеточной лимфомы, 2 случая лимфоматоидного папулеза, 1 случай первичной кожной CD4+ плеоморфной Т-клеточной лимфомы из клеток малого и среднего размера и 1 случай ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Среди больных грибвидным микозом на IB стадии заболевания были выявлены 7 больных, на IIA стадии – 29 больных, т. е. все пациенты верифицированы в ранних стадиях развития ПЛК.

Начиная с 2012 г. больные Т-клеточной лимфомой кожи не входят в Перечень для оказания ВМП по профилю «дерматовенерология», после введения в действие новой редакции Порядка ДВ терапия таких пациентов в клинике Института не проводится.

Из-за сложившейся ситуации больные ПЛК с установленными диагнозами в ранних стадиях развития заболевания оказались в сложной ситуации: в КВУ Свердловской области и в клинике Института не проводится ни стационарное, ни амбулаторное лечение, определенное утвержденными и действующими стандартами:

- стандарт медицинской помощи больным с грибвидным микозом (при оказании специализированной помощи), утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 декабря 2006 г. № 855 (условия оказания: стационарная помощь);

- стандарт медицинской помощи больным с кожной Т-клеточной лимфомой, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 декабря 2007 г. № 804 (условия оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь).

При обращении пациентов с ранними стадиями ПЛК к специалистам-гематологам или онкологам рекомендованные методы терапии в полном объеме не могут быть осуществлены в связи с отсутствием необходимого оборудования (для ПУВА-терапии) и лекарственных средств, в том числе топических, а также навыков наружного лечения пациентов.

Разработка управленческих решений, регламентирующих и обеспечивающих повышение результативности оказания специализированной медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи при междисциплинарном взаимодействии со смежными специалистами-онкологами и гематологами

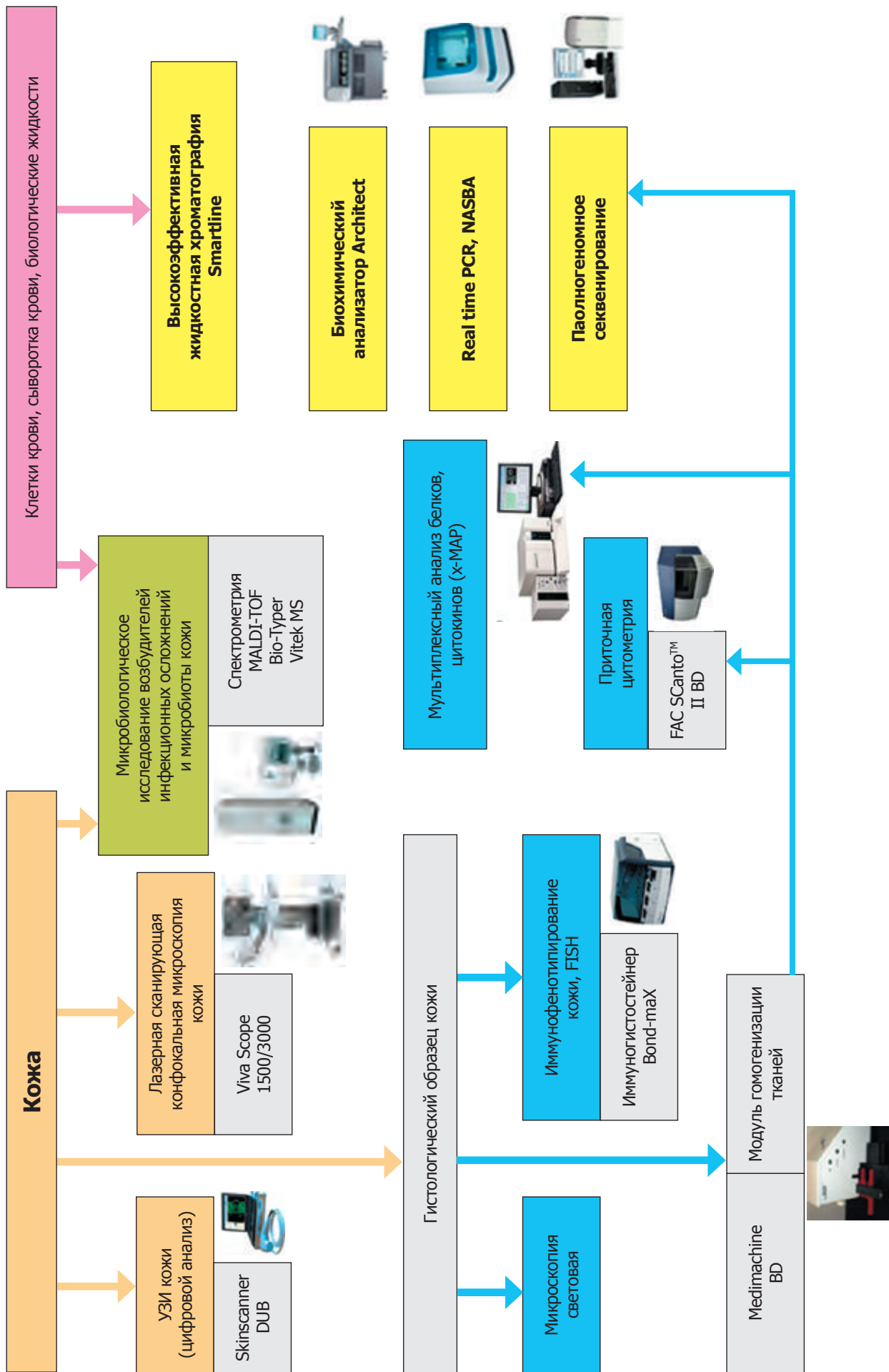


Рис. 2.6.1. Схема методологических подходов к диагностике ПЛК и исследованию хронических дерматозов и их осложненных форм

Первым этапом в подготовке решений являлось заседание междисциплинарного Экспертного совета, в составе которого участвовали следующие специалисты: главные внештатные специалисты Министерства здравоохранения Свердловской области (дерматовенеролог, гематолог, онколог, патоморфолог), специалисты указанных профилей.

После обсуждения вопросов о клинической диагностике, лабораторной верификации ПЛК, современных методов и средств лечения, диспансерного наблюдения пациентов с ПЛК, а также рассмотрения возможностей и рациональных подходов к организации медицинской помощи данному контингенту было выработано решение Экспертного совета, представленное в Министерство здравоохранения Свердловской области.

Следующим этапом работы стала разработка приказа Министерства здравоохранения Свердловской области, в котором предусмотрена оптимизация оказания медицинской помощи больным ПЛК.

Приказ Свердловского МЗ от 28.08.2014 г. №1098-п «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 06.08.2013 г. №1005-п “Об организации проведения химиотерапевтического лечения больных онкогематологическими заболеваниями”» изложен на 27 страницах текста, содержит 8 приложений. В отношении диагностики и терапии больных ПЛК в данном приказе содержатся следующие положения:

- «Пункт 10: рекомендовать директору ФГБУ “Уральский научно-исследовательский инсти-

тут дерматовенерологии и иммунопатологии” Минздрава России Н. В. Кунгурову обеспечить организацию оказания медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи в соответствии с п. 12 Приложения № 7 к приказу Министерства здравоохранения Свердловской области от 06.08.2013 № 1005-п “Об организации проведения химиотерапевтического лечения больных онкогематологическими заболеваниями” в новой редакции в срок до 1 сентября 2014 г.»

- Приложение № 7 к приказу содержит «Положение об организации оказания медицинской помощи больным онкогематологическими заболеваниями на территории Свердловской области». Пункт 12 Приложения № 7 содержит следующие указания:

«Медицинская помощь пациентам с первичными лимфомами оказывается врачом-гематологом Областного гематологического центра ГБУЗ СО “СОКБ № 1” либо городского гематологического центра МБУ “ЦГБ № 7” (для жителей г. Екатеринбурга) совместно с врачом-дерматологом ФГБУ “Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии” Минздрава России и врачом-радиологом ГБУЗ СО “Свердловский областной онкологический диспансер”. Диагноз заболевания, его стадия, тактика лечения устанавливаются коллегиально. Осмотр пациента осуществляется врачом-гематологом и врачом-дерматологом не менее 1 раза в 3 месяца. Лечебная тактика определяется в соответствии с Приложением к настоящему Положению» (рис. 2.6.2).

Приложение к Положению
об организации оказания медицинской помощи
больным онкогематологическими заболеваниями
на территории Свердловской области

**Основные технологии лечения больных первичными
кожными лимфомами**

Направления лечения	Перечень вариантов лечения	Ответственный врач-специалист
Терапия локального действия	Лекарственные препараты топического к коже действия	Врач-дерматолог
	Физиотерапевтические методы лечения	Врач-дерматолог Врач-физиотерапевт
	Лучевая терапия	Врач-радиолог
	Хирургическое лечение	Врач-хирург
Терапия системного действия	Химиотерапия	Врач-гематолог
	Иммуносупрессивная терапия Трансплантация костного мозга	
Комбинированная терапия	При комбинации вышеперечисленных способов	Врач-гематолог Врач-дерматолог Врач-радиолог

Рис. 2.6.2. Технологии лечения ПЛК и ответственность профильных специалистов

Таким образом, в данном приказе было зафиксировано участие врачей-дерматовенерологов в оказании медицинской помощи больным ПЛК, показано, что при назначении терапии локального действия, физиотерапевтических методов, предусмотренных Федеральными клиническими рекомендациями для лечения ранних стадий ПЛК, дерматовенерологи являются ведущими специалистами. При проведении

комбинированной терапии также подтверждено участие специалиста-дерматовенеролога в междисциплинарном подходе.

Учитывая многообразие клинических ситуаций, различные лабораторные и инструментальные возможности специализированных служб, нами был разработан возможный диагностический маршрут больного с подозрением на ПЛК (рис. 2.6.3).



Рис. 2.6.3. Диагностический маршрут больного с подозрением на ПЛК

Учитывая приказ Свердловского МЗ от 28.08.2014 г. №1098-п «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 06.08.2013 г. №1005-п «Об организации проведения химиотерапевтического лечения больных онкогематологическими заболеваниями», где подтверждены полномочия по организации помощи больным ПЛК для ГБУ СО «УрНИИДВиИ» в разделах «диагностика» и «лечение ранних стадий ПЛК», нами был разработан проект территориального Стандарта (схемы лечения) специализированной медицинской помощи при первичных Т-клеточных лимфомах кожи:

Категория возрастная: взрослые

Пол: любой

Фаза: обострение

Стадия: IA–IIA

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи:

дневной стационар, стационарная медицинская помощь

Форма оказания медицинской помощи:

плановая

Средние сроки лечения (количество дней): 28

Код по МКБ X, нозологические единицы

S84.0 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы:

- грибовидный микоз и его подвиды (фолликулотропный грибовидный микоз, педжетовидный ретикулез, синдром гранулематозной вялой кожи);

- первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания (первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи;

- ранние стадии развития, лимфоматоидный папулез).

Дальнейшими этапами реализации организационно-методических подходов к совершенствованию оказания специализированной

медицинской помощи больным ПЛК в Свердловской области является:

– утверждение Порядка оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» на территории Свердловской области с включением раздела по оказанию медицинской помощи пациентам с ПЛК, в том числе постановку (уточнение) диагноза и, после консультации с гематологом, онкологом, решение вопроса о целесообразности проведения лечения в стационарных условиях медицинской организации дерматовенерологического профиля; разработка и утверждение маршрутизации данного контингента больных на территории Свердловской области;

– утверждение Минздравом Свердловской области и ТФОМС Свердловской области стандарта (схемы лечения) больных с ПЛК (Ia–IIa стадии) в условиях круглосуточного стационара дерматовенерологического профиля, утверждение клинико-статистической группы для этой категории пациентов и соответствующего тарифа.

По мнению авторов, изложенные материалы могут служить возможным шаблоном для проведения организационных мероприятий, оптимизирующих оказание специализированной помощи больным с ПЛК. Таким образом, разработка путей оптимизации оказания специализированной медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи находится в контексте актуальных положений 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», действующих Федеральных клинических рекомендаций и базируется на возможностях медицинской помощи пациентам с данными нозологическими формами заболеваний, определенных соответствующими Порядками оказания медицинской помощи по профилям «дерматовенерология», «гематология» и «онкология».

В Свердловской области достигнут консенсус в понимании проблемы и возможностей междисциплинарного взаимодействия, результатом чего явился приказ Свердловского МЗ от 28.08.2014 г. №1098-п «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 06.08.2013 г.

№1005-п “Об организации проведения химиотерапевтического лечения больных онкогематологическими заболеваниями”», где обозначены обязанности специалистов-дерматовенерологов участвовать в оказании диагностической и терапевтической медицинской помощи больным ПЛК на ранних стадиях развития заболевания. Разработаны документы, регламентирующие данное направление работы, медико-экономические параметры финансирования при осуществлении специализированной медицинской помощи больным ПЛК в режиме круглосуточного и дневного стационара.

Общими перспективными направлениями в совершенствовании диагностики и оказания специализированной медицинской помощи больным ПЛК являются:

– повышение онкологической настороженности дерматовенерологов в отношении возникновения первичных лимфом кожи;

– повышение диагностической активности, в том числе с максимальным использованием патоморфологических и иммуноморфологических методов исследования;

– в территориях – обеспечение участия учреждений дерматовенерологического профиля по оказанию диагностической и лечебной помощи больным с ранними стадиями развития ПЛК (стадии I–IIA);

– обеспечение взаимодействия со специалистами-гематологами и онкологами в диагностике и терапии поздних стадий ПЛК (стадии IIIB–IV);

– в территориях – создание нормативных документов, регламентирующих и обеспечивающих оказание специализированной медицинской помощи больным с ранними стадиями развития ПЛК (I–IIA); взаимодействие со специалистами-гематологами / онкологами;

– оптимизация терапии ПЛК на ранних стадиях развития заболевания (I–IIA) в учреждениях дерматовенерологического профиля с использованием всего спектра доступных методов;

– создание четких рекомендаций по диспансерному наблюдению и ведению больных ПЛК и групп пациентов с подозрением на развитие ПЛК.

1. Кунгуров Н. В., Малишевская Н. П., Кохан М. М., Игликов В. А. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган : Изд-во «Зауралье», 2010.

2. Молочков А. В., Ковригина А. М., Кильдюшевский А. В., Караулов А. В. Лимфома кожи. М. : Изд-во БИНОМ, 2012.

3. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas // Blood. 2005. Vol. 105 (10). P. 3768–3785.

4. Знаменская Л. Ф., Катунина О. Р., Яковлева С. В. Первичные лимфомы кожи // Вестн. дерматологии и венерологии. 2009. № 3. С. 25–37.

5. Лезвинская Е. М., Вавилов А. М. Лимфо-пролиферативные опухоли кожи : руководство

для врачей М. : Изд-во «Практическая медицина», 2010.

6. Eder J. Kern A., Moser J. et al. Frequency of primary cutaneous lymphoma variants in Austria: retrospective data from a dermatology referral centre between 2006 and 2013 // JEADV. 2015. Vol. 29. P. 1517–1523.

7. Vandergriff T., Nezafati K. A., Susa J. et al. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas // J. Cutan. Pathol. 2015. Vol. 42. P. 318–328.

8. Белоусова И. Э., Самцов А. В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. М., 2015.

9. Поддубная И. В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний / под рук. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко // Современная онкология. 2014. С. 41–50.

10. Olsen E. A., Whittaker S., Kim Y. H. et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. P. 2598–2607.

11. Ламоткин И. А. Клиническая дерматоонкология : атлас : 757 цветных иллюстраций. М. : Изд-во БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2011.

12. Виноградова Ю. Е., Потеев Н. С., Виноградов Д. Л. Лимфомы кожи: диагностика и лечение. М. : Изд-во «Практическая медицина», 2014.

13. Русакова О. А., Мельниченко Н. Е., Мельниченко А. В. Эритродермия как неотложное состояние в дерматологической практике // Сибир. журн. дерматологии и венерологии. 2004. № 5. С. 48–49.

14. Галил-Оглы Г. А. Дерматоонкология / под ред. В. А. Молочкова, Ю. В. Сергеева. М. : Изд-во «Медицина для всех», 2005.

15. Пальцев М. А., Потеев Н. Н., Казанцева И. А., Лысенко А. И., Лысенко Л. В., Червонная Л. В. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи : (атлас). М. : Изд-во Медицина, 2004.

16. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника : руководство / под ред. Д. С. Саркисова и Ю. Л. Перова. М. : Медицина, 1996.

17. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Куклин И. А., Сафонова Г. Д., Кадушников Р. М. Морфометрическая характеристика ядер дермальных лимфоцитов у больных атопическим дерматитом и Т-клеточной злокачественной лимфомой кожи // Фундаментальные исследования. 2012. № 8. С. 350–354.

18. Lange-Asschenfeldt S., Babilli J., Beyer M. et al. Consistency and distribution of reflectance confocal microscopy features for diagnosis of cutaneous T cell lymphoma // J. of Biomedical Optics January. 2012. Vol. 17(1).

19. Li W., Dai H., Li Z. et al. Reflectance confocal microscopy for the characterization of mycosis fungoides and correlation with histology: a pilot study // Skin Res Technol. 2013. Vol. 19(3). P. 352–355.

Список рекомендуемой литературы

1. Беренбейн Б. А. Опухоли кожи / Б. А. Беренбейн // Кожные и венерические болезни : руководство для врачей / Б. А. Беренбейн, А. М. Вавилов ; под ред. Ю. К. Скрипкина. – М. : Медицина, 1996. – Т. 3. – Гл. 7. – С. 148–219.
2. Боулинг Дж. Диагностическая дерматоскопия : ил. руководство / Дж. Боулинг ; пер. с англ. под ред. А. А. Кубановой. – М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2013. – 160 с.
3. Демидов Л. В. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи / Л. В. Демидов // Энциклопедия клинической онкологии : руководство для практических врачей / М. И. Давыдов, Г. Ю. Харкевич, И. Т. Маркина и др. – М. : РЛС, 2005. – С. 341–364.
4. Дерматоонкология / под ред. Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочкова, Ю. В. Сергеева. – М. : Медицина для всех, 2005. – 872 с.
5. Дерматоскопия / Р. Джор, Х. П. Соер, Дж. Арджентиано и др. ; пер. с англ. под ред. Л. В. Демидова. – М. : ООО «Рид Элсивер», 2010. – 244 с.
6. Дубенский В. В. Новообразования кожи в практике дерматолога / В. В. Дубенский, Р. В. Редько, А. А. Гармонов. – Тверь : Триада, 2002. – 148 с.
7. Дубенский В. В. Опухоли кожи / В. В. Дубенский // Клиническая дерматовенерология : руководство для врачей / А. М. Вавилов, А. А. Гармонов, Вл. В. Дубенский / под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. Т. 2. – С. 616–676.
8. Елькин В. Д. Практическая дерматоонкология : руководство по опухолям кожи, опухолеподобным заболеваниям и связанным с ними синдромам : справ. изд. / В. Д. Елькин, Л. С. Митрюковский, А. Ю. Лысов. – М. : Практическая медицина, 2014. – 480 с.
9. Кубанова А. А. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия *in vivo* в диагностике меланодисплазий и меланом / А. А. Кубанова, К. К. Чикин, Ю. Ю. Штиршнайдер, О. Р. Катунина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2014. – № 3. – С. 85–94.
10. Кунгуров Н. В. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика / Н. В. Кунгуров, Н. П. Малишевская, М. М. Кохан, В. А. Игликов. – Курган : Изд-во «Зауралье», 2010. – 232 с.
11. Ламоткин И. А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи : атлас / И. А. Ламоткин. – М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2006. – 166 с.
12. Ламоткин И. А. Клиническая дерматоонкология : атлас / И. А. Ламоткин. – М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2011. – 499 с.
13. Молочков В. А. Кератоакантома: диагностика, лечение / В. А. Молочков. – М. : Изд-во «БИНОМ», 2006. – 176 с.
14. Малишевская Н. П. Современные методы неинвазивной диагностики меланомы кожи / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2014. – № 4. – С. 46–53.
15. Патоморфология болезней кожи / Г. М. Цветкова, В. В. Мордовцева, А. М. Вавилов [и др.]. – М. : Медицина, 2003. – 496 с.
16. Снарская Е. С. Базалиома / Е. С. Снарская, В. А. Молочков. – М. : Медицина, 2003. – 136 с.
17. Дерматоскопия пигментных новообразований кожи / Д. В. Соколов, И. В. Булычева, Л. В. Демидов и др. – М. : Лидер, 2009. – 32 с.
18. Дерматология : атлас-справочник / Т. Фицпатрик, Р. Джонсон, К. Вулф, М. Полано, Д. Сюрмонд ; пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл–«Практика», 1999. – 1088 с.
19. Фрадкин С. З. Меланома кожи / С. З. Фрадкин, И. В. Залуцкий. – Минск : Беларусь, 2000. – 221 с.
20. Диагностика пигментных поражений кожи / В. Штольц, О. Браун-Фалько, П. Билер и др. ; пер. с нем. – М. : Медицина для всех, 2007. – 40 с.

Научное издание

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ **(ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ,** **ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ)**

Атлас

Под общей редакцией профессора Н. В. Кунгурова

Редактор В. И. Попова
Корректор В. И. Попова
Оригинал-макет И. А. Мусина
Ответственная за выпуск Т. Г. Мусина

Подписано в печать 23.05.16. Формат 60 x 90/8.
Бумага мелованная. Гарнитура Century Gothic. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 23,0. Тираж 1500 экз. Заказ № .

Отпечатано в ООО «Типография Аграф»
620034, г. Екатеринбург, ул. Колмогорова, 3, оф. 907