

# НАНОТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ, ХИРУРГИИ, РОБОТОТЕХНИКЕ

## ФОРМАЛИЗАЦИЯ ЗАДАЧИ СКРИНИНГА ПИГМЕНТНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Кудрин К.Г.<sup>1</sup>, Решетов И.В.<sup>2</sup>, Спиридонов И.Н.<sup>1</sup>, Маторин О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> кафедры БМТ 1, МГТУ им. Н.Э. Баумана, <sup>2</sup> отделение «Микрохирургии» МНИОИ им. П.А. Герцена; Москва, Россия

Скрининг пигментных новообразований является один из методов раннего обнаружения меланомы кожи (Ахмедов Б.П., Хасанова З.М.). В настоящее время процедура скрининга представляет собой визуальный осмотр кожных покровов, т.к. существующие инструментальные средства диагностики не обеспечивают необходимый уровень автоматизации. Это обусловлено в первую очередь отсутствием в дерматологии общепринятого комплекса диагностических параметров пигментных новообразований кожи. На основе анализа цитологических, гистологических и иммунологических аспектов патогенеза меланомы мы предлагаем комплекс параметров пигментных новообразований кожи, позволяющий формализовать и автоматизировать диагностический процесс.

Под действием некоторых факторов, например, инсоляции, невусные клетки и меланобласты претерпевают неопластическую трансформацию. При этом пигментный невус становится диспластическим. Диспластические невусы классифицируют в зависимости от степени дисплазии клеток на 4 степени. 4-я степень дисплазии является наиболее тяжёлой и с высокой вероятностью приводит к развитию меланомы кожи. Последующие цитологические и гистологические изменения приобретают злокачественный характер и диагностируются как меланома кожи.

Слабо выраженный иммунный ответ организма на онкологический процесс начинается на стадии диспластического невуса и становится выраженным только с появлением некротических очагов в центре меланомы на поздней стадии онкогенеза (Моисеенко В.М.). Это обусловлено поэтапным характером трансформации клеток невуса: иммунная система начинает распознавать их только после диспластических изменений, приводящих к значимым различиям между нормальными и патологическими клетками. Формирование и регулирование иммунной реакции обеспечивают макрофаги и лимфоциты, располагающиеся в шиповатом и базальном слоях эпидермиса, в дерме, а также циркулирующие по сосудам дермы и гиподермы. Поэтому только при достижении III уровня инвазии по Кларку возможен интенсивный контакт опухоли и иммунной системы. Баланс между пролиферативной активностью опухолевых клеток и иммунной системой характеризуют временем удвоения объёма опухоли. Для удвоения объёма опухоли обычно требуется от 40 до 150 дней (Михнин А. Е., Барчук А. С., Вагнер Р. И.).

Рассмотренные особенности патогенеза (например, стадия патогенеза, состояние иммунной системы пациента) приводят к разнообразию визуальных признаков, а соответственно и к разнообразию различаемых нозологических форм пигментных новообразований кожи: пигментных невусов, предшественников меланомы и меланом. Разнообразие визуальных признаков существенно осложняет задачу ранней диагностики меланомы. Поэтому в клинической практике особое значение имеют визуальные признаки озлокачествления. Визуальные признаки и признаки озлокачествления составляют комплекс визуальных диагностических признаков и формально группируются по категориям, описывающим: размеры; форму; границу; цвет и равномерность пигментации; изменения размеров, формы, границы, цвета.

В дерматологии описывают размеры пигментного новообразования параметром максимальное расстояние между двумя точками контура новообразования  $D$  (Фитцпатрик Т.). Однако при прочих равных условиях новообразования с вытянутой и округлой формой и равными значениями параметра  $D$  могут находиться на различных стадиях патогенеза, и, следовательно, иметь отличающиеся вероятности озлокачествления  $P_o$ .

$P_o$  определяется вероятностью  $P_i$  трансформации клеток под воздействием различных факторов (например, инсоляции) и числом клеток новообразования  $N$ . При трансформации по крайней мере, одной клетки новообразование считается злокачественным, поэтому  $P_o$  допустимо оценивать по аналогии с задачей определения надёжности сложной системы (Кутузов О.И., Татарникова Т.М.):

$$P_o = 1 - \prod_{i=1}^N (1 - P_i) \quad (1)$$

Вероятность  $P_i$  находится в диапазоне  $P_k - \Delta P_k \leq P_i \leq P_k + \Delta P_k, \forall i = 1 \dots N$ , где  $P_k$  – средняя вероятность трансформации клетки,  $\{P_k\}$  – вариация вероятности трансформации клеток, поэтому:

$$P_o^{\min} \leq P_o \leq P_o^{\max}, P_o^{\min} = 1 - (1 - P_k - \Delta P_k)^{\eta_v \cdot S \cdot t}, P_o^{\max} = 1 - (1 - P_k + \Delta P_k)^{\eta_v \cdot S \cdot t}, N = \eta_v \cdot S \cdot t \quad (2)$$

где  $\eta_v$  – концентрация клеток в объёме пигментного новообразования;  $t$  – средняя толщина пигментного новообразования;  $S$  – площадь пигментного новообразования;  $P_o^{\min}$  – минимальная вероятность озлокачествления;  $P_o^{\max}$  – максимальная вероятность озлокачествления.

Таким образом, вероятность озлокачествления зависит от площади и толщины новообразования. При скрининге доступным для определения является только параметр  $S$ , полностью характеризующий видимые размеры пигментного новообразования.

Обще принятым в онкологической практике показателем изменения размеров новообразования является время удвоения объёма  $T_V$ . При допущении, что на стадии горизонтального роста толщина новообразования  $t$  изменяется существенно меньше, чем площадь новообразования, получаем:

$$T_V = \frac{T}{\delta V} \approx \frac{T}{\delta S} = T_s, \delta V = \frac{V_t - V_{t-T}}{V_{t-T}} = \frac{S_t \cdot t - S_{t-T} \cdot t}{S_{t-T} \cdot t} = \delta S \quad (3)$$

где  $T$  – период времени, прошедший между наблюдениями;  $\delta V$  – относительное изменение объёма новообразования за период времени  $T$ ,  $V$  и  $V_{t-T}$  – объём за текущее и предыдущее обследование,  $S$  и  $S_{t-T}$  – площадь за текущее и предыдущее обследование,  $T_s$  – время удвоения площади.

Таким образом, изменение размеров пигментного новообразования на ранней стадии допустимо описывать временем удвоения площади  $T_s$ .

При визуальной оценке формы новообразования по правилу ABCD или по методике ФИГАРО врач оценивает изрезанность контура новообразования и его симметричность.

На стадии пигментного невуса митотическая активность клеток примерно одинакова по всему объёму новообразования, поэтому форма пигментного новообразования близка к круглой или овальной. Возникающие очаги трансформированных клеток, имеющих отличающуюся митотическую активность, обуславливают появление произвольной формы растущего новообразования. Неопластическая трансформация клеток усугубляет неравномерность митотической активности клеток, формируются специфические вытянутые структуры, активизируется иммунный механизм. Поэтому характерным признаком пигментного новообразования становится изрезанный контур. Таким образом, тип формы пигментного новообразования (круглая, овальная, произвольная и с изрезанным контуром) взаимосвязан со стадией патогенеза.

Изменение формы обусловлено изменением стадии патогенеза. Поэтому тип изменения формы (нет диагностически значимых изменений, есть диагностически значимые изменения) характеризует изменение стадии патогенеза.

При визуальной диагностике меланомы по правилу ABCD или по методике ФИГАРО резкость границы не оценивают. Как правило, меланома и её предшественники имеют резкую границу, остальные пигментные новообразования могут иметь как резкую, так и нерезкую границу. Следовательно, тип резкости границы (нерезкая, резкая), взаимосвязанный со стадией патогенеза, тип изменения резкости границы (нет диагностически значимых изменений, есть диагностически значимые изменения) характеризует изменение стадии патогенеза.

По правилу ABCD или по методике ФИГАРО визуально оценивают особенности цвета пигментного новообразования: интенсивность пигментации, равномерность пигментации и изменение цвета по сравнению с предыдущим обследованием.

Скорость метаболических процессов в клетках невуса зависит от стадии патогенеза и обуславливает концентрацию меланина (Фитцпатрик Т.). Поэтому различают очень слабую, слабую, сильную, очень сильную интенсивность пигментации. Следовательно, тип интенсивности пигментации взаимосвязан со стадией патогенеза.

Равномерность пигментации определяется структурой поверхности и наличием очагов трансформированных клеток, особенности которых обусловлены стадией патогенеза (Фитцпатрик Т.). Следовательно, тип равномерности пигментации (равномерная, неравномерная) взаимосвязан со стадией патогенеза.

Изменение цвета пигментного новообразования связано с активизацией каких-либо процессов (трансформация клеток, мобилизация иммунитета), взаимосвязанных со стадией патогенеза (Фитцпатрик Т.). Следовательно, тип изменения цвета (нет диагностически значимых изменений, есть диагностически значимые изменения) характеризует изменение стадии патогенеза.

Таким образом, при скрининге пигментных новообразований кожи необходимо определять комплекс диагностических параметров, включающий параметры: площадь, время удвоения площади, тип формы, тип изменения формы, тип резкости границы, тип изменения резкости границы, тип интенсивности пигментации, тип равномерности пигментации, тип изменения цвета.