

На правах рукописи

ШАДРИНА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**Прогнозирование развития и характера течения
злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе
дерматогелиоза**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Снарская Елена Сергеевна

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Ткаченко Сергей Борисович

Официальные оппоненты:

Хлебникова Альбина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии, профессор кафедры

Морозов Сергей Георгиевич – чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», лаборатория общей и перинатальной нейроиммунопатологии, заведующий лабораторией

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им.А.И. Евдокимова" Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.10 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость индуцированными ультрафиолетовым облучением (УФО) эпителиальными опухолями кожи неуклонно возрастает во всем мире (в США, Европе, РФ). По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно диагностируется около 140 тыс. случаев меланомы и более 2 млн случаев других злокачественных новообразований кожи [ВОЗ, 2015]. По данным на 2015 год, в общей структуре онкологических заболеваний кожи 12,45% приходится на злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи, 1,74% - на меланому. С 2005 по 2015 годы, среднегодовой темп прироста заболеваемости злокачественными немеланоцитарными опухолями кожи оценивался в 2,68%, общий же прирост за 10 лет составил 31,47% [Каприн А.Д., 2017]. В ближайшие годы предполагается дальнейшее увеличение заболеваемости УФО-индуцированными опухолями кожи, что обусловлено возрастанием воздействия УФО на кожу человека как в связи с изменениями в экологической ситуации (в том числе, снижением уровня озона в стратосфере), так и с увеличением продолжительности жизни населения, растущего посещения экваториальных стран, популяризации использования соляриев [Каприн А.Д., 2015; Brenneisen, P. et al., 2002; Dugo, M. A. et al., 2012; Ma, W. Et al., 2001; Van der Leun, J.C. et al., 2008].

Ультрафиолетовое облучение является наиболее существенным фактором, провоцирующим развитие предраковых и злокачественных заболеваний кожи человека, таких как актинический кератоз, базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, меланома [Снарская, Е.С., 2011; Beissert, S. et al., 2008]. По оценкам ряда исследователей, более чем 170000 случаев в год плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи в США и более 3400 случаев в год меланомы кожи в Европе связывают с посещением соляриев [Boniol., M. 2012; Wheller, L. et al., 2012]. Значительное повышение риска раннего развития базально-клеточного рака кожи было отмечено при первом посещении соляриев в возрасте до 23 лет [Karagas, M.R. et al., 2014].

В результате реализации кумулятивного эффекта УФО развивается преждевременное старение кожи – дерматогелиоз, или фотостарение, который представляет собой сложный многокаскадный молекулярно-биологический процесс, происходящий на эпидермально-дермальном уровне, сопровождающийся высокими рисками развития меланомы и эпителиальных опухолей кожи (кератоакантом, актинического кератоза, базально-клеточного, метатипического и плоскоклеточного рака кожи) [Rabe, J.H., 2006]. Распространенность входящего в симптомокомплекс дерматогелиоза заболевания актинического кератоза (АК), манифестирующего очень рано у светлокотных людей I и II фототипов, среди европейцев старше 40 лет достигает 15%, а у 70-летних жителей Европы и США близка к 100% [Callen, J.P., 1997, Memon, A.A., 2000]. Риск трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи варьирует от 0.1% до 20%, а

для пациентов, имеющих множественные очаги актинического кератоза, риск развития инвазивной плоскоклеточной карциномы составляет до 80% [Pandel, R.D. et al.,2013]. Более, чем у 30% пациентов, страдающих актиническим кератозом, одновременно диагностируется базально-клеточный рак кожи, причем ассоциация этих заболеваний особенно часта у пациентов с множественными очагами кератоза [Wu, S. et al.,2014]. Эпидемиологические исследования подтверждают, что пациенты с актиническим кератозом имеют наиболее высокий риск развития базально-клеточного рака кожи. Экспериментальные данные подчеркивают возможность развития метатипического рака кожи на основе базалоидного опухолевого процесса, отличающегося большим инвазивным потенциалом и способностью к метастазированию [Снарская, Е.С. и др., 2004; Lesiak, A. et al.,2010].

Разработка методов прогнозирования развития злокачественных опухолей кожи, их ранней диагностики и лечения, обоснование канцерогенной роли УФО в патогенезе предраковых и злокачественных заболеваний кожи и необходимости использования адекватной фотозащиты являются приоритетным направлением развития современной дерматовенерологии и, в частности, дерматоонкологии, так как злокачественные новообразования кожи являются одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества, а снижение заболеваемости и смертности с обеспечением полноценной реабилитации больных опухолями кожи после проведенной терапии представляют собой важнейшие задачи здравоохранения.

Цель исследования:

Разработка алгоритма прогнозирования развития и характера течения злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе дерматогелиоза на основании изучения клинических признаков и патоморфологических особенностей различных стадий дерматогелиоза методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии и иммуногистохимического метода исследования.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности дерматогелиоза в различных возрастных группах и выявить предикторы развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи с использованием адаптированной клинической шкалы оценки фотостарения SCINEXA.
2. Изучить роль матриксных металлопротеиназ 1, 9 в развитии и прогрессировании УФО-индуцированного канцерогенеза путем сравнения иммуногистохимического профиля различных стадий дерматогелиоза, актинического кератоза и базально-клеточного рака кожи.
3. Выявить морфологические особенности кожи и ранние признаки дисплазии кератиноцитов на различных стадиях дерматогелиоза с использованием неинвазивной методики конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

4. Определить признаки основных патоморфологических изменений эпидермо-дермальных структур в процессе прогрессирования канцерогенеза в коже с дерматогелиозом IV стадии по Глогау и в очагах актинического кератоза методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.
5. Разработать алгоритм прогнозирования рисков развития и диагностического поиска злокачественных эпителиальных опухолей кожи у пациентов с III-IV стадиями дерматогелиоза по Глогау.

Научная новизна исследования.

Впервые изучены клинические особенности дерматогелиоза у пациентов в различных возрастных группах и определены предикторы развития злокачественных эпителиальных новообразований кожи с использованием специализированной клинической шкалы оценки SCINEXA. Впервые изучен уровень и проведен сравнительный анализ экспрессии матриксных металлопротеиназ -1, -9 в коже на всех стадиях дерматогелиоза, в очагах актинического кератоза и базально-клеточного рака кожи. Впервые выявлены патоморфологические признаки различных стадий дерматогелиоза методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии у пациентов с преобладанием меланодифицитных фототипов кожи. Уточнены критерии диагностики актинического кератоза методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Впервые разработан алгоритм прогнозирования рисков развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи на основе клинической шкалы SCINEXA у пациентов с III-IV стадиями дерматогелиоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе новые данные о патоморфологических изменениях кожи и особенностях патофизиологических процессов при дерматогелиозе и индуцированном УФО канцерогенезе с использованием КЛСМ и иммуногистохимического метода исследования относятся как к области практической дерматологии, так и к области патофизиологии.

Научная значимость работы определяется новизной полученных данных и актуальностью темы исследования. Решаемая в исследовании задача является обоснованием нового перспективного для теоретической и клинической медицины направления, задача которого состоит в изучении патофизиологических и патоморфологических процессов в коже с дерматогелиозом различных стадий, в очагах актинического кератоза неинвазивным методом КЛСМ, а также с использованием иммуногистохимического метода исследования с целью расширения знаний о механизмах УФО-индуцированного канцерогенеза, а также совершенствования ранней диагностики злокачественных эпителиальных опухолей кожи и профилактики их развития.

Полученные данные об особенностях экспрессии ММП-1, -9 свидетельствуют об их роли в патогенезе эпителиального канцерогенеза путем создания микроокружения, способствующего

развитию немеланоцитарных опухолей кожи на ранних этапах канцерогенеза в процессе дерматогелиоза, и подтверждает агрессивное воздействие УФО на дермо-эпидермальные структуры. ММП-1,-9 могут явиться перспективными потенциальными субстратами для таргетной противоопухолевой терапии.

Результаты проведенных исследований конкретизируют и развивают существующие представления о патоморфологических изменениях в коже с дерматогелиозом различных стадий и патогенетических механизмах УФО-индуцированного канцерогенеза. Выявлены факторы риска развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе дерматогелиоза. Результаты исследования могут служить обоснованием возможности применения клинической шкалы оценки фотостарения SCINEXA и КЛСМ в практической работе дерматологов, а также содержат конкретные рекомендации по их использованию. Установленные в работе научные факты могут использоваться в лекционных курсах на кафедрах дерматологии и патофизиологии, а также в соответствующих пособиях и руководствах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие множественных элементов солнечного лентиго кожи предплечий III степени выраженности, диспигментации кожи лица, псевдорубцов, общее количество баллов по шкале SCINEXA более 25 являются предикторами развития эпителиальных злокачественных опухолей кожи (базально-клеточного рака кожи).

2. Экспрессия матриксных металлопротеиназ -1 и -9 на поздних стадиях дерматогелиоза (III-IV стадии по Глогау) является устойчивым процессом, что создает микроокружение, способствующее прогрессированию механизмов канцерогенеза и развитию злокачественных эпителиальных новообразований кожи. Отсутствие экспрессии металлопротеиназ 1, 9 в участках кожи, не подверженной кумулятивному влиянию УФО, подтверждает его агрессивное воздействие на дермо-эпидермальные структуры кожи.

3. Метод конфокальной лазерной сканирующей микроскопии позволяет выявлять ранние признаки диспластических изменений морфологических структур эпидермиса и наличие атипичных кератиноцитов при отсутствии каких-либо клинических изменений на коже. Выявление признаков крапчатой пигментации и полициклических контуров сосочков на доклинической стадии может являться маркером степени дерматогелиоза.

4. Наличие атипичной структуры “медовых сот” в эпидермальном слое кожи, превышающей 50% от общей площади исследуемой области, является патогномоничным для актинического кератоза. Гиперкератоз, паракератоз, индивидуальные корнеоциты, чешуйки, экзоцитоз и расширенные сосуды в дерме позволяют достоверно дифференцировать актинический кератоз от участков кожи с дерматогелиозом IV стадии.

5. Алгоритм прогнозирования рисков развития и диагностического поиска злокачественных эпителиальных опухолей кожи у пациентов с III-IV стадиями дерматогелиоза, разработанный на основе оценки клинических признаков дерматогелиоза по адаптированной шкале SCINEXA, а также с использованием КЛСМ, позволяет оптимизировать диагностику злокачественных эпителиальных неоплазий кожи в процессе дерматогелиоза на ранних стадиях.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автором определены цели, задачи, методы исследования, осуществлен непосредственный набор материала. Автором подготовлен обзор данных, опубликованных в отечественных и зарубежных медицинских изданиях по теме исследования. Автором составлена база данных пациентов, проведена аналитическая и статистическая обработка данных, научный анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Полученные результаты исследования на тему «Прогнозирование развития и характера течения злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе дерматогелиоза» внедрены в лечебную деятельность клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ №2 Клинического Центра ГБАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ им. М.В.Ломоносова, а также в учебный и научный процесс кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ГБАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на IV Московском Форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (15–17 окт. 2014 года, г. Москва), III Евразийском форуме по меланоме и опухолям кожи (10-12 Октября 2014 года, г. Суздаль), XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (14-17 июня 2016 года, г. Москва), XVII Всероссийском Съезде дерматовенерологов и косметологов (20-23 июня 2017 года, г. Москва), XXVI Международном конгрессе EADV (Европейской Академии Дерматологии и Венерологии) (13-17 сентября 2017 года, г. Женева). Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции Научно-исследовательского отдела иммунозависимых дерматозов и кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 17 января 2017 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, 6 из которых в изданиях, утвержденных перечнем ВАК РФ (из них 3 публикации обзорные).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 1,3.

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология. Патологическая физиология – специальность, занимающаяся изучением причин возникновения, механизмов развития и исходов патологических процессов. Значение данной специальности состоит в исследовании ранее неизвестных закономерностей функционирования организма, его органов и систем в условиях болезни и разработке принципов новых эффективных методов лечения заболеваний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 1,2,4,7,8,9.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 211 источников (14 отечественных и 197 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 44 рисунками и 21 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 122 пациента, среди которых 92 (75,4%) женщины и 30 (24,6%) мужчин. Подавляющая часть пациентов принадлежала к II фототипу кожи – 89 (73%) человек, 24 (19,7%) к I фототипу и 7 (7,3%) к III фототипу кожи. Исследование было проведено на базе Московского областного клинического кожно-венерологического диспансера (МОККВД), отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ, клиники пластической хирургии “Прайм”, клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2013 по 2016 годы. К исследованию не допускались пациенты младше 18 лет, с наличием тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, имеющие инфекционные заболевания (ВИЧ, сифилис, гепатит В, С), женщины в периоде беременности или лактации, пациенты с диагнозом

туберкулез, страдающие алкоголизмом, наркоманией, психическими расстройствами, нежелающие принимать участие в исследовании. Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от возраста и наличия предраковых и злокачественных эпителиальных опухолей кожи (актинический кератоз, базально-клеточный рак кожи): младше 34 лет, 35-49 лет, 50-64 года, старше 65 лет, группа пациентов с АК и БКР (старше 60 лет).

Клиническая оценка выраженности дерматогелиоза была проведена с использованием адаптированной шкалы SCINEXA, содержащей 5 параметров для оценки степени хронологического старения кожи и 17 параметров, характеризующих изменения кожи вследствие кумулятивного эффекта воздействия УФО у 122 пациентов. Клинической оценке подвергался весь кожный покров участников исследования. Клинические признаки дерматогелиоза характеризовались по следующей схеме: 0 – отсутствие признака, 1 – слабая выраженность признака (I степень), 2 – умеренная выраженность признака (II степень), 3 – сильная выраженность признака (III степень).

Гистологическое исследование проводилось на биопсийном материале, полученном от 15 больных актиническим кератозом. Иммуногистохимическое исследование проводилось на биопсийном материале, полученном от 33 больных актиническим кератозом и базально-клеточным раком кожи и здоровых добровольцев. Для иммуногистохимического метода исследования с целью изучения экспрессии матриксных металлопротеиназ 1 и 9 использовали 17 образцов здоровой кожи, удаленных в ходе хирургического вмешательства (абдоминопластика, блефаропластика), а также биопсийный материал из 8 патологических очагов актинического кератоза и 8 очагов базально-клеточного рака кожи. Положительная реакция на ММП проявлялась в виде коричневого окрашивания цитоплазмы кератиноцитов/опухолевых клеток различной интенсивности. Оценка интенсивности экспрессии ММП оценивалась как “слабая”, “умеренная” или “сильная”.

У 40 пациентов проведено исследование кожи с I-IV стадиями дерматогелиоза, а также изучено 30 очагов актинического кератоза у 18 пациентов методом КЛСМ. Для получения снимков использовался конфокальный лазерный сканирующий микроскоп VivaScore 1500 (Lucid Inc, Rochester NY, USA), осуществляющий сканирование кожи на длине волны 830 нм с оптической мощностью не более 16 мВт, в результате чего были получены снимки кожи размером 8х8 мм, с размером кадра 0.5^x0.5 мм. Для всех исследуемых областей было получено 4 мозаичных снимка (Viva Block) на уровнях рогового, зернистого/ шиповатого слоев, на уровне дермо-эпидермального сочленения, а также поверхностной дермы. Для оценки степени дерматогелиоза оценивались такие параметры, как толщина эпидермиса, характер геометрии борозд кожи, наличие атипичной структуры “медовых сот”, пестрой пигментации, полициклических контуров сосочков дермы, а также структура дермального слоя кожи.

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического непараметрического критерия - точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя. Для каждого признака проводилось попарное сравнение заданных групп пациентов, выявлялись достоверные различия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычислялся также относительный риск каждой градации факторов риска с доверительным 95% интервалом. Для формирования графиков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика больных

Всего в исследовании принимали участие 92 (75,4%) женщины и 30 (24,6%) мужчин. Характеристика пациентов по полу, возрасту и фототипу кожи представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика пациентов, включенных в исследование

	Группа 1 < 34 лет	Группа 2 35-49 лет	Группа 3 50-64 года	Группа 4 > 65 лет	Группа 5 (с АК, БКР)	Всего
Число пациентов	15	15	21	21	50	122
Пол						
Мужчины	3 (20%)	6 (40%)	4 (19%)	2 (9,5%)	15 (30%)	30 (24,6%)
Женщины	12 (80%)	9 (60%)	17 (81%)	19 (90,5%)	35 (70%)	92 (75,4%)
Средний возраст	28,5 ± 1,2	44,5±1,2	58,0±0,94	72,2±1,2	72,2±1,1	
Фототип кожи						
I	2 (13,3%)	0 (0%)	2 (9,5%)	3 (14,3%)	17 (34%)	24 (19,7%)
II	12 (80%)	13 (86,7%)	18 (85,7%)	16 (76,2%)	30 (60%)	89 (73%)
III	1 (6,7%)	2 (13,3%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)	3 (6%)	9 (7,4%)

Большая часть пациентов принадлежала к II фототипу кожи – 89 человек (73%), 24 (19,7%) человека имели I фототип и 9 (7,4%) - III фототип кожи по Глогау. При анализе данного параметра также выявлена тенденция к преобладанию доли пациентов с I фототипом кожи в 5-й группе пациентов, страдающих АК и БКР, – 17 человек (34%) в сравнении с группами 1-4.

Результаты и их обсуждение

Клиническая оценка выраженности дерматогелиоза проводилась с использованием адаптированной шкалы SCINEXA, содержащей 5 параметров для оценки степени хронологического старения кожи и 17 параметров, характеризующих изменения кожи вследствие кумулятивного эффекта воздействия УФО. Результаты анализа выраженности хронологического и индуцированного УФО старения кожи с использованием клинической шкалы старения кожи с использованием адаптированной шкалы SCINEXA приведены в Таблицах 2 и 3.

Таблица 2 - Характеристика выраженности признаков хронологического старения кожи с использованием адаптированной шкалы SCINEXA

№	Номер группы Признак (выраженность в баллах)	1	2	3	4	5	
1	Неравномерная пигментация (3)	1 (6,7%)	9 (60%)	14 (66,7%)	15 (71,4%)	48 (96%)	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,0004$ $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{1-5} = 3E-11$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,002$ $p_{4-5} = 0,007$
2	Тонкие морщины Слабо (1)	13(86,7%) 12 (92,3%)	15 (100%) 3 (20%)	21 (100%) 2 (9,5%)	21 (100%) 0	50 (100%) 4 (8%)	$p_{1-5} = 0,05$ $p_{1-2} = 0,0002$ $p_{1-3} = 0,000002$ $p_{1-4} = 0,00000002$ $p_{1-5} = 0,000000008$
	Умеренно (2)	1 (7,7%)	11 (73,3%)	15 (71,4%)	6 (28,6%)	18 (36%)	$p_{1-2} = 0,0006$ $p_{1-3} = 0,0004$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{2-5} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,01$ $p_{3-5} = 0,009$
	Сильно (3)	-	1 (6,7%)	4 (19%)	15 (71,4%)	28 (56%)	$p_{1-4} = 0,00004$ $p_{1-5} = 0,0002$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{2-5} = 0,0008$ $p_{3-4} = 0,002$ $p_{3-5} = 0,005$
3	Провисание кожи	-	14 (93,3%)	21 (100%)	21 (100%)	50 (100%)	$p_{1-2} = 0,0000002$ $p_{1-3} = 2E-10$ $p_{1-4} = 2E-10$ $p_{1-5} = 5E-15$
	Слабо (1)	-	13 (92,9%)	5 (23,8%)	1 (4,8%)	5 (10%)	$p_{2-3} = 0,00008$ $p_{2-4} = 0,0000001$ $p_{2-5} = 0,000000008$
	Умеренно (2)	-	1 (7,1%)	15 (71,4%)	11 (52,4%)	25 (50%)	$p_{2-3} = 0,0003$ $p_{2-4} = 0,01$ $p_{2-5} = 0,005$
	Сильно (3)	-	-	1 (4,8%)	9 (42,9%)	20 (40%)	$p_{2-4} = 0,005$ $p_{2-5} = 0,004$ $p_{3-4} = 0,009$ $p_{3-5} = 0,003$

4	Уменьшение объема жировой ткани	-	10 (66,7%)	21 (100%)	21 (100%)	50 (100%)	$p_{1-2}=0,0002$ $p_{1-3}=2E-10$ $p_{1-4}=2E-10$ $p_{1-5}=5E-15$ $p_{2-3}=0,008$ $p_{2-4}=0,008$ $p_{2-5}=0,0004$ $P_{3-5}=0,01$ $p_{2-4}=0,0007$ $p_{2-5}=0,00009$ $p_{2-4}=0,05$ $p_{2-5}=0,04$ $P_{3-4}=0,009$ $p_{3-5}=0,003$
	Слабо (1)	-	8 (80%)	9 (42,9%)	3 (14,3%)	7 (14%)	
	Умеренно (2)	-	2 (20%)	12 (57,1%)	13 (61,9%)	29 (58%)	
	Сильно (3)	-	-	-	5 (23,8%)	14 (28%)	
5	Доброкачественные новообразования	1 (6,7%)	4 (26,7%)	10 (47,6%)	14 (66,7%)	46 (92%)	$p_{1-3}=0,01$ $p_{1-4}=0,0004$ $p_{1-5}=7E-10$ $p_{2-4}=0,04$ $p_{3-5}=0,0001$ $p_{4-5}=0,001$ $p_{2-5}=0,000002$ -
	Слабо (1)	1 (100%)	3 (75%)	3 (30%)	4 (28,6%)	19 (41,3%)	
	Умеренно (2)	-	1 (25%)	-	5 (35,7%)	15 (32,6%)	$p_{3-4}=0,05$ $p_{3-5}=0,05$
	Сильно (3)	-	-	7 (70%)	5 (35,7%)	12 (26,1%)	$p_{3-5}=0,02$
Хронологическое старение (всего)		1.2± 0.24	5.7± 0.58	8.6± 0.47	10.8± 0.46	11.5± 0.27	

Примечание: p — значения достоверности различий с номерами групп, между которыми различия статистически достоверны. Частоты вариантов значения признака (слабо/умеренно/сильно) представлены в процентах от числа пациентов, у которых данный признак был выявлен

Таблица 3 – Характеристика признаков индуцированного УФО старения кожи с использованием адаптированной шкалы SCINEXA

№	Признак	1	2	3	4	5	
1	Неравномерная пигментация (веснушки после солнечных ожогов) (плечи, область верхнего плечевого пояса)	7 (46,7%)	10 (66,7%)	13 (61,9%)	12 (57,1%)	47 (94%)	$p_{1-5}=0,0001$ $p_{2-5}=0,01$ $P_{3-5}=0,002$ $p_{4-5}=0,0005$
	Слабо (1)	5 (71,4%)	2 (20%)	3 (21,1%)	6 (50%)	13 (27,7%)	$p_{1-5}=0,03$
	Умеренно (2)	2 (28,6%)	8 (80%)	7 (53,8%)	4 (33,3%)	19 (40,4%)	$p_{2-4}=0,04$ $p_{2-5}=0,04$
	Сильно (3)	-	-	3 (23,1%)	2 (16,7%)	15 (31,9%)	$p_{2-5}=0,05$
2	Солнечное лентиго (задняя поверхность предплечий)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	9 (42,9%)	9 (42,9%)	45 (90%)	$p_{1-3}=0,02$ $p_{1-4}=0,02$ $p_{1-5}=0,000000003$ $p_{2-5}=0,00005$ $P_{3-5}=0,00006$ $p_{4-5}=0,00006$ $P_{3-4}=0,00002$ $p_{4-5}=0,05$
	Слабо (1)	1 (100%)	2 (50%)	8 (88,9%)	4 (44,4%)	6 (13,3%)	$P_{3-5}=0,03$
	Умеренно (2)	-	2 (50%)	1 (11,1%)	4 (44,1%)	24 (53,3%)	$P_{3-5}=0,05$
	Сильно (3)	-	-	-	1 (11,1%)	15 (33,3%)	
3	Диспигментация (лицо)	1 (6,7%)	9 (60%)	13 (61,9%)	12 (57,1%)	48 (96%)	$P_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}=0,004$ $p_{1-5}=3E-11$ $p_{2-5}=0,001$ $P_{3-5}=0,0006$ $p_{4-5}=0,0001$
	Слабо (1)	1 (100%)	6 (66,7%)	6 (26,2%)	3 (25%)	9 (18,8%)	-
	Умеренно (2)	-	3 (33,3%)	5 (38,5%)	5 (41,7%)	24 (50%)	$P_{2-5}=0,007$
	Сильно (3)	-	-	2 (15,4%)	4 (33,3%)	15 (31,3%)	-
4	Желтоватый цвет кожи	-	-	4 (19%)	17 (81%)	44 (88%)	$p_{1-4}=0,0000007$ $P_{1-5}=3E-10$ $P_{2-4}=0,0000007$ $p_{2-5}=3E-10$ $P_{3-4}=0,0001$ $p_{3-5}=0,0000004$ $P_{4-5}=0,0004$
	Слабо (1)	-	-	2 (50%)	13 (76,5%)	11 (25%)	-
	Умеренно (2)	-	-	2 (50%)	4 (23,5%)	21 (47,7%)	-
	Сильно (3)	-	-	-	-	12 (27,3%)	$P_{4-5}=0,01$
5	Псевдорубцы	-	-	1 (4,8%)	3 (14,3%)	25 (50%)	$p_{1-5}=0,0002$ $p_{2-5}=0,0002$ $P_{3-5}=0,0003$ $p_{4-5}=0,007$
	Слабо (1)	-	-	1 (100%)	2 (66,7%)	10 (40%)	-

	Умеренно (2)	-	-	-	1 (33,3%)	14 (56%)	-
	Сильно (3)	-	-	-	-	1 (4%)	-
6	Грубые морщины	-	7 (46,7%)	14 (66,7%)	20 (95,2%)	50 (100%)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,00006$ $p_{1-4}=0,000000003$ $p_{1-5}=5E-15$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{2-5}=0,000001$ $P_{3-4}=0,04$ $p_{3-5}=0,00009$ $p_{2-5}=0,01$ $P_{3-5}=0,00002$ $p_{4-5}=0,002$ $P_{3-5}=0,04$ $P_{3-5}=0,001$ $p_{4-5}=0,003$
	Слабо (1)	-	5 (71,4%)	12 (85,7%)	13 (65%)	11 (22%)	
	Умеренно (2)	-	2 (28,6%)	2 (14,3%)	7 (35%)	23 (46%)	
	Сильно (3)	-	-	-	-	16 (32%)	
7	Лимонная кожа Миллиана (эластоз)	-	-	6 (28,6%)	17 (81%)	41 (82%)	$p_{1-3}=0,03$ $p_{1-4}=0,0000007$ $p_{1-5}=0,000000006$ $p_{2-3}=0,03$ $p_{2-4}=0,0000007$ $p_{2-5}=0,000000006$ $P_{3-4}=0,002$ $p_{3-5}=0,00005$ $P_{3-5}=0,003$ $p_{4-5}=0,0003$ -
	Слабо (1)	-	-	4 (66,7%)	9 (52,9%)	3 (7,3%)	
	Умеренно (2)	-	-	2 (33,3%)	7 (41,2%)	22 (53,7%)	
	Сильно (3)	-	-	-	1 (5,9%)	16 (39%)	$P_{4-5}=0,01$
8	Ромбовидная кожа шеи (3)	-	-	-	-	1 (27,8%)	$p_{1-5}=0,05$ $p_{2-5}=0,05$ $p_{3-5}=0,01$ $p_{4-5}=0,01$
9	Болезнь Фавра-Рокушо (3)	-	-	-	-	-	-
11	Ксероз кожи (лицо, задняя поверхность предплечий)	-	9 (60%)	18 (85,7%)	19 (90,5%)	47 (94%)	$p_{1-2}=0,0007$ $p_{1-3}=0,0000003$ $p_{1-4}=0,00000002$ $p_{1-5}=4E-12$ $p_{2-4}=0,05$ $p_{2-5}=0,003$ $p_{2-5}=0,0002$ $P_{3-5}=0,0002$ $p_{4-5}=0,007$ -
	Слабо (1)	-	7 (77,8%)	11 (61,1%)	9 (47,4%)	6 (12,8%)	
	Умеренно (2)	-	2 (22,2%)	7 (38,9%)	6 (31,6%)	27 (57,4%)	
	Сильно (3)	-	-	-	4 (21,1%)	14 (29,8%)	$p_{3-5}=0,007$
12	Комедоны (периорбитальная область)	-	-	-	-	-	-
	Слабо (1)	-	-	-	-	-	-
	Умеренно (2)	-	-	-	-	-	-

	Сильно (3)						
13	Телеангиэктазии (щеки, нос)	-	7 (46,7%)	16 (76,2%)	9 (42,9%)	42 (84%)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,000003$ $p_{1-4}=0,005$ $p_{1-5}=0,000000002$ $p_{2-5}=0,006$ $p_{4-5}=0,001$
	Слабо (1)	-	4 (57,1%)	10 (62,5%)	4 (44,4%)	14 (33,3%)	-
	Умеренно (2)	-	3 (42,9%)	4 (25%)	5 (55,6%)	19 (45,2%)	-
	Сильно (3)	-	-	2 (12,5%)	-	9 (21,4%)	-
14	Перманентная эритема (щеки, нос)		2 (13,3%)	6 (28,6%)	4 (19%)	20 (40%)	$p_{1-3}=0,03$ $p_{1-5}=0,003$
	Слабо (1)	-	2 (100%)	2 (33,3%)	3 (75%)	7 (35%)	-
	Умеренно (2)	-	-	3 (50%)	1 (25%)	8 (40%)	-
	Сильно (3)	-	-	1 (16,7%)	-	5 (25%)	-
15	Актинический кератоз (3)	-	-	-	-	21 (42%)	$p_{1-5}=0,001$ $p_{2-5}=0,001$ $p_{3-5}=0,0001$ $p_{4-5}=0,0001$
16	Базально-клеточный рак (3)	-		-	-	42 (84%)	$p_{1-5}=0,000000002$ $p_{2-5}=0,000000002$ $p_{3-5}=8E-12$ $p_{4-5}=8E-12$
17	Плоскоклеточный рак (3)	-	-	-	-	-	-
18	Меланома (3)	-	-	-	-	-	-
Индукцированное УФО старение кожи (всего)		0.7±0.25	4.8±0.64	7.1±0.95	9.0±1.03	21.5±0.80	

Примечание: p — значения достоверности различий с номерами групп, между которыми различия статистически достоверны. Частоты вариантов значения признака (слабо/умеренно/сильно) представлены в процентах от числа пациентов, у которых данный признак был выявлен

Следовательно, выраженность хронологического старения кожи, постепенно увеличиваясь с возрастом, в 4-й и 5-й группах пациентов старше 65 лет оказалась практически равнозначна. При анализе данных, характеризующих индуцированное УФО повреждение кожи, выявлено резкое повышение его выраженности 5-й ($24,3 \pm 3,2$) группе

при постепенном увеличении от 1-й ($0,7 \pm 0,96$) к 4-й ($9,8 \pm 5,2$). Несмотря на то, что в 4-й и 5-й группах средний возраст пациентов был приблизительно одинаковым ($72,2 \pm 1,2$ и $72,2 \pm 1,1$ года соответственно), как и уровень хронологического старения кожи, уровень фотоповреждения в 5-й группе значительно превышала таковую в 4-й (рис.1).

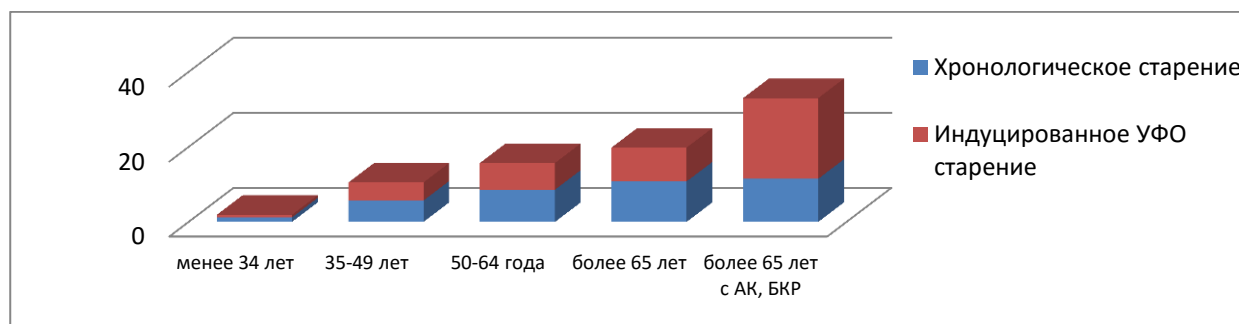


Рисунок 1 - Степень выраженности дерматогелиоза по шкале SCINEXA

Полученные данные, возможно, связаны с различным уровнем кумулятивного воздействия УФО на кожу на протяжении жизни пациентов, отражающегося на степени дерматогелиоза и провоцирующего развитие предраковых и злокачественных эпителиальных опухолей кожи, таких как актинический кератоз и базально-клеточный рак кожи.

Для выявления взаимосвязи между наличием маркеров фотоповреждения, обозначенных в шкале SCINEXA, и БКР была выделена группа обследуемых из 77 человек старше 60 лет, разделенных на две сопоставимые по полу и возрасту группы: с верифицированным диагнозом БКР – 37 пациентов (средний возраст $70,6 \pm 1,2$ года) и контрольная группа без БКР – 40 человек (средний возраст $72,5 \pm 1,1$ года). Результаты анализа представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Факторы риска и протекторы развития базально-клеточного рака у пациентов старше 60 лет

	БКР	Контроль	Достоверность различий	ОР (95% ДИ)
Число пациентов (>60 лет)	37	40		
Пол:				
Мужской	7	10		
Женский	30	30		
Возраст	$70,6 \pm 1,2$	$72,5 \pm 1,1$		
Факторы риска развития БКР				
Наличие солнечного лентиги кожи предплечий	35 (87,5%)	23 (62,2%)	$p < 0,05$	2,1 (1,04-4,26)
сильная степень выраженности солнечного лентиги кожи предплечий	14 (40%)	2 (8,7%)	$p = 0,01$	1,67 (1,16-2,39)

Диспигментация кожи лица	38 (95%)	25 (67,6%)	$p<0,01$	3,2 (1,13-9,05)
Псевдорубы	21 (52,5%)	17 (18,9%)	$p<0,01$	1,87 (1,25-2,8)
Фотостарение >25 баллов	36 (90%)	14 (37,8%)	$p<0,001$	4,13 (1,82-9,33)
Протективные факторы в отношении развития БКР.				
Отсутствие доброкачественных новообразований кожи (гемангиомы, кератомы)	3 (7,5%)	11 (29,7%)	$p<0,05$	1,81 (1,21-2,7)
Лимонная кожа Миллиана слабой степени выраженности	3 (9,1%)	11 (39,3%)	$p<0,01$	2,04(1,28-3,25)

Примечание: p — значение достоверности различий между сравниваемыми группами (статистически значимыми считались отличия при $p<0.05$)

При скрининговом исследовании пациентов с актиническим кератозом выявлено, что из 21 (100%) пациента у 13 (61.9%) был верифицирован диагноз базально-клеточного рака кожи. Плоскоклеточный рак кожи на фоне актинического кератоза не наблюдался ни у одного из пациентов (табл. 5).

Таблица 5 - Оценка взаимосвязи между количеством очагов актинического кератоза и наличием базально-клеточным раком кожи

Признаки	Количество очагов АК <10	Количество очагов АК >10	Достоверность различий	Всего пациентов
БКР нет	5 (62,5%)	3 (37,5%)	$p=0,01$	8 (100%)
БКР есть	1 (7,7%)	12 (92,3%)	$p=0,01$	13(100%)
Все группы:	6 (28,6%)	15 (71,4%)		21(100%)

Примечание: p — значение достоверности различий между сравниваемыми группами (статистически значимыми считались отличия при $p<0.05$)

Следовательно, при наличии менее 10 очагов актинического кератоза, относительный риск развития БКР был ниже в 3,13 (1,24-8,21) раза по сравнению с группой пациентов, у которых количество очагов превышало 10.

В результате изучения особенностей экспрессии ММП иммуногистохимическим методом было выявлено, что в коже с дерматогелиозом II стадии в 6 (100%) случаях экспрессия ММП-1 в эпидермисе не была зарегистрирована. Полученные данные статистически значимо отличались от значений по экспрессии ММП-1 в очагах БКР ($p=0,0003$), где экспрессия ММП-1 имела место в 8 (100%) случаях. Также экспрессия ММП-1 была выявлена в 5 (62,5%) очагах АК ($p=0,03$) и 5 (83,3%) участках кожи век с дерматогелиозом III-IV стадий ($p=0,02$). В очагах АК и на участках кожи с дерматогелиозом III-IV стадий во всех случаях была отмечена слабая экспрессия данной протеиназы, что статистически значимо ($p=0,0008$) отличалось от очагов БКР, где слабая экспрессия ММП-1 не была выявлена ни в одном из изученных образцов. В паренхиме очагов БКР в 7 (87,5%) случаях была выявлена сильная и в 1 (12,5%) – умеренная экспрессия ММП-1, что статистически значимо ($p=0,005$) отличалось от очагов АК и кожи с дерматогелиозом III-IV стадий. В дерме кожи с дерматогелиозом II стадии ММП-1 также не была обнаружена, что статистически значимо отличалось от очагов кожи с дерматогелиозом III-IV стадий ($p=0,02$), очагов АК ($p=0,03$) и стромы БКР ($p=0,0003$), где в 100% случаев была выявлена слабая экспрессия ММП-1.

ММП-9 в эпидермисе кожи с дерматогелиозом II стадии не была обнаружена в 6 (100%) случаях. Полученные результаты статистически значимо отличались от 5 (83,3%) ($p=0,02$) участков кожи с дерматогелиозом III-IV стадий, 7 (87,5%) ($p=0,005$) очагов АК и 8 (100%) ($p=0,0003$) случаев БКР, где экспрессия ММП-9 была зарегистрирована (рис.4, рис.5, рис.6). В 7 (87,5%) очагах БКР в паренхиме опухоли была зарегистрирована сильная экспрессия ММП-9, что статистически значимо отличалось от участков АК ($p=0,001$) и кожи с дерматогелиозом III-IV стадий ($p=0,005$), в которых во всех случаях была отмечена слабая экспрессия ММП-9. Кроме того, в 1 (12,5%) очаге БКР в паренхиме была выявлена умеренная экспрессия данной протеиназы. Во всех случаях в дерме кожи с дерматогелиозом III-IV стадий, очагов АК и строме опухолевых комплексов БКР интенсивность экспрессии ММП-9 в виде коричневого диффузного окрашивания цитоплазмы клеток была охарактеризована, как слабая. При сравнении полученных данных с результатами иммуногистохимического исследования участков кожи, не подверженных кумулятивному эффекту УФО (живот), показано отсутствие экспрессии и накопления ММП-1, ММП-9, что подтверждает агрессивное воздействие УФО на дермо-эпидермальные структуры и усугубление хронологического старения кожи на фоне дерматогелиоза.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о постоянной экспрессии ММП-1 и ММП-9 не только в очагах эпителиальных новообразований кожи, таких как актинический кератоз и базально-клеточный рак, но и в коже с дерматогелиозом III-IV стадий, что является подтверждением их роли в УФО-индуцированном канцерогенезе в процессе дерматогелиоза путем создания способствующего ему микроокружения. Экспрессия ММП-1 и ММП-9 различной интенсивности в неоплазиях кожи с разным инвазивным потенциалом (АК и БКР) является дополнительным подтверждением роли изученных ММП в способности эпителиальных опухолей к инвазии в окружающие ткани.

Данные, полученные при изучении кожи с различными стадиями дерматогелиоза методом КЛСМ, представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты сканирования кожи пациентов с дерматогелиозом 1-4 стадий

№ группы КЛСМ-признак	1-я группа (<35 лет) $n=10$	2-я группа (35-49 лет) $n=10$	3-я группа (50-64 года) $n=10$	4-я группа (>65 лет) $n=10$	Достоверность различий, p
Толщина эпидермиса (мкм)	34,46± 3,96	38,43± 6,08	35,74±6.92	25,62±5,23	
Характер борозд между группами кератиноцитов:					
• ромбоидальный	10 (100%)	8 (80%)	5 (50 %)	0	$P_{1-3}=0,03$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-4}=0,0007$ $p_{3-4}=0,03$
• линейный	0	2 (20%)	5 (50 %)	10 (100 %)	$P_{1-3}=0,03$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-4}=0,0007$ $p_{3-4}=0,03$

Атипичная структура «медовых сот» - менее 10 % 10–50 % - более 50 %	0	0	4 (40 %)	10 (100 %)	$P_{1-4}=0,0001$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,01$
Крапчатая пигментация - менее 10% - более 10%	1 (10%) 1 (100%)	3 (30%) 3 (100%)	6 (60 %) 3 (50%) 3 (50%)	7 (70 %) 4 (57,1%) 3 (42,9%)	$P_{1-4}=0,02$
Полициклические контуры сосочков - менее 10% - более 10%	0	6 (60%) 2 (33,3%) 4 (66,7%)	3 (30 %) 0 3 (100%)	5 (50 %) 0 5 (100%)	
Коллаген дермы: тонкий ретикулярный коллаген	10 (100%)	9 (90%)	2 (20 %)	0	$P_{1-3}=0,0007$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,005$ $P_{2-4}=0,0001$
грубые структуры коллагена	0	4 (40%)	9 (90 %)	4 (40 %)	$P_{1-3}=0,0001$
бесструктурный коллаген	0	0	2 (20 %)	4 (40 %)	
извитые светлые структуры	0	0	0	6 (60 %)	$P_{1-4}=0,01$ $P_{2-4}=0,01$ $P_{3-4}=0,01$

Примечание: p — значения достоверности различий с номерами групп, между которыми различия статистически достоверны.

Кроме того, методом КЛСМ было обнаружено, что из 21 пациента, у которых на дермо-эпидермальном уровне были выявлены кардинальные изменения в виде нарастания степени гиперплазии кератиноцитов, при сканировании кожи визуализирующиеся в виде появления полициклических контуров сосочков, а также очагов крапчатой пигментации, у 8 - отсутствовали какие-либо клинические проявления на коже. Таким образом, выявление методом КЛСМ крапчатой пигментации и полициклических контуров сосочков на доклинической стадии может явиться маркером степени дерматогелиоза.

Анализ данных, полученных методом КЛСМ при изучении очагов актинического кератоза, позволяет предположить, что патогномичным признаком актинического кератоза в эпидермисе является наличие >50% атипичной структуры “медовых сот”, отражающей дисплазию эпидермиса различной степени выраженности и выявляющейся в 100% случаев. Полная утрата структуры “медовых сот”, отражающая наиболее сильную степень дисплазии с утратой нормальной архитектоники шиповатого/зернистого слоев эпидермиса отмечалась в 53,3% очагов. Кроме того, гиперкератоз выявлен в 86,6% случаев актинического кератоза. С меньшей частотой методом КЛСМ были выявлены также такие признаки, как наличие чешуек в 86,6% случаев, индивидуальных корнеоцитов в 60%, клеток воспалительного инфильтрата в шиповатом/зернистом слоях эпидермиса в 66,7%, паракератоз в 46,7%, крапчатая пигментация

(>10%) в 46,7%, полициклические контуры сосочков (>10%) - в 26,7% случаев. Диагноз актинического кератоза, установленный на основании данных сканирования кожи методом КЛСМ, был подтвержден гистологическим (15 очагов) и цитологическим (15 очагов) методами исследования в 30 (100%) случаях. Таким образом, полная дезорганизация кератиноцитов с утратой структуры “медовых сот”, гиперкератоз, паракератоз, индивидуальные корнеоциты, чешуйки, экзоцитоз и расширенные сосуды в дерме в 66,7%, позволяют достоверно выявлять очаги АК на коже пациентов с выраженной клинической картиной дерматогелиоза IV стадии ($p<0,05$).

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм прогнозирования рисков развития и диагностического поиска злокачественных эпителиальных опухолей кожи у пациентов старше 60 лет (Рис.2).

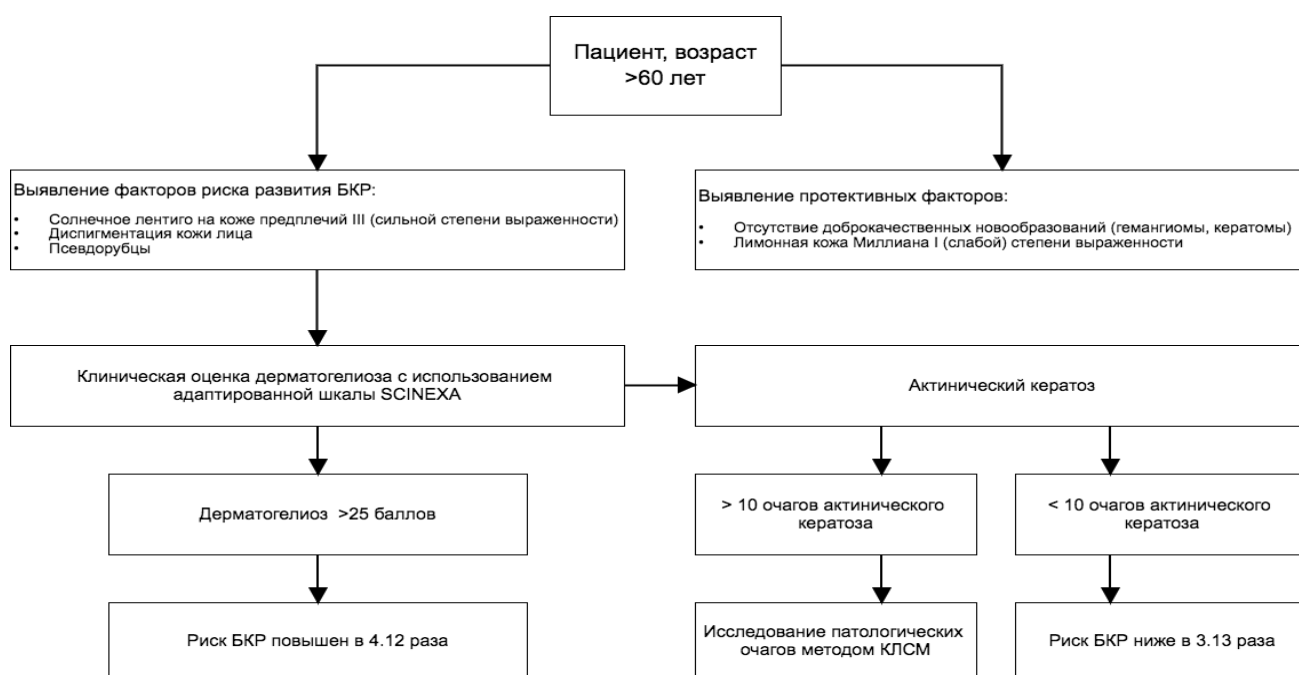


Рисунок 2 - Алгоритм прогнозирования рисков развития и диагностического поиска злокачественных эпителиальных опухолей кожи у пациентов с III-IV стадиями дерматогелиоза.

На основании результатов изучения патоморфологических изменений кожи в процессе дерматогелиоза, в очагах актинического кератоза методом КЛСМ установлена возможность оценки патофизиологических процессов, протекающих в ходе прогрессирования дерматогелиоза и эпителиального канцерогенеза, таких как различная степень диспластических изменений кератиноцитов. Кроме того, полученные данные об экспрессии матриксных металлопротеиназ 1 и 9 в коже с дерматогелиозом различных стадий подтверждают их роль в УФО-индуцированном канцерогенезе в процессе дерматогелиоза путем создания способствующего ему микроокружения. Патоморфологические изменения, наблюдающиеся вследствие выработки матриксных металлопротеиназ, являющихся основным участником процессов деградации коллагена, методом КЛСМ выявляются в виде значительной трансформации дермальных структур кожи: ретикулярный коллаген на II и III стадиях дерматогелиоза замещался грубыми волокнистыми

структурами, на III и IV стадиях - аморфным бесструктурным материалом, на IV стадии наблюдались извитые светлые структуры.

Таким образом, полученные данные об особенностях патоморфологических изменений кожи в процессе дерматогелиоза в виде трансформации эпидермо-дермальных структур, выявленные методом КЛСМ, а также об уровнях экспрессии матриксных металлопротеиназ 1 и 9 с использованием иммуногистохимического метода, позволяют расширить существующие представления о патогенезе дерматогелиоза и УФО-индуцированного эпителиального канцерогенеза в коже, что имеет существенное значение как для теоретической медицины, так и для практического здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. На основании клинико-морфологического мониторинга дерматогелиоза с использованием адаптированной шкалы SCINEXA выявлено, что степень дерматогелиоза составила в группе пациентов младше 34 лет – $1,9 \pm 0,43$ балла, 35-49 лет – $10,7 \pm 1,03$ балла, 50-64 года – $15,7 \pm 1,15$ баллов, старше 65 лет – $19,8 \pm 1,23$ балла. В группе пациентов с манифестацией эпителиальных пролиферативных процессов и опухолями кожи (АК, БКР) сумма баллов по шкале SCINEXA составила $33,06 \pm 0,84$ балла.

Предикторами развития БКР в процессе дерматогелиоза являются солнечное лентиго, локализованное на коже предплечий (ОР=2,1), III степень его выраженности (ОР=1,67), диспигментация кожи лица (ОР=3,2), псевдорубцы (ОР=1,87). Критическим можно считать суммарное количество баллов, превышающее значение 25 (ОР=4,12) по шкале SCINEXA.

2. Сравнительный анализ данных иммуногистохимических исследований биоптатов кожи свидетельствует о постоянной экспрессии ММП-1 и ММП-9 в коже с фотостарением III-IV стадий, очагах актинического кератоза и базально-клеточного рака кожи при ее отсутствии в участках кожи, не подверженных кумулятивному влиянию УФО, что создает микроокружение, способствующее прогрессированию механизмов канцерогенеза и развитию злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе дерматогелиоза.

3. Диспластические изменения кератиноцитов, зарегистрированные методом КЛСМ у всех обследуемых с IV стадией дерматогелиоза и у 40% в группе с III стадией дерматогелиоза, выявлены в виде атипичной структуры “медовых сот”, не превышающей 50% от общей площади исследуемой области. С прогрессированием дерматогелиоза отмечена тенденция структур эпидермиса к атрофии в виде истончения эпидермиса и преобладания линейного характера геометрии борозд между группами кератиноцитов. Крапчатая пигментация и полициклические контуры сосочков в 38% случаев у пациентов с II-III стадиями дерматогелиоза не сопровождалась какими-либо патологическими изменениями в исследуемой области, что может являться маркером дерматогелиоза на доклинической стадии. Выявлена значительная трансформация дермальных

структур кожи: ретикулярный коллаген на II и III стадиях дерматогелиоза замещался грубыми волокнистыми структурами, на III и IV стадиях - аморфным бесструктурным материалом, на IV стадии наблюдались извитые светлые структуры.

4. В очагах АК признак атипичной структуры "медовых сот" превышает 50% от общей площади исследуемой области в 100% наблюдений и является патогномоничным для АК ($p<0,01$) в отличие от кожи с дерматогелиозом IV стадии, где данный признак, выявляемый методом КЛСМ на доклинических стадиях, не превышает 50% от общей площади исследуемой области. Полная дезорганизация кератиноцитов с утратой структуры "медовых сот", зарегистрированная в 53,3% очагов АК, гиперкератоз, выявленный в 80% очагов, паракератоз в 46,7%, индивидуальные корнеоциты в 60%, чешуйки в 80%, экзоцитоз и расширенные сосуды в дерме в 66,7%, позволяют достоверно дифференцировать очаги АК на коже пациентов с выраженной клинической картиной дерматогелиоза IV стадии ($p<0,05$) с использованием КЛСМ.

5. Алгоритм прогнозирования рисков развития и диагностического поиска злокачественных эпителиальных опухолей кожи, разработанный на основании оценки степени выраженности клинических признаков дерматогелиоза по адаптированной шкале SCINEXA, с использованием КЛСМ, позволяет оптимизировать диагностику злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе дерматогелиоза на ранних стадиях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование клинической шкалы оценки дерматогелиоза оправдано в клинической практике с целью выявления степени индуцированного УФО повреждения кожи и выявления факторов риска развития БКР.

Выявление особенностей экспрессии ММП-1, 9 свидетельствуют об их роли в эпителиальном канцерогенезе, подтверждает агрессивное воздействие УФО на дермо-эпидермальные структуры в процессе дерматогелиоза, что обосновывает необходимость применения средств фотозащиты.

Актуально применение неинвазивной методики конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в диагностике и мониторинге очагов актинического кератоза и кожи пациентов с дерматогелиозом III-IV стадии с целью раннего выявления диспластических изменений кератиноцитов.

Алгоритм диагностического поиска злокачественных эпителиальных опухолей кожи позволит оптимизировать их диагностику в процессе дерматогелиоза на ранних стадиях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., **Кузнецова (Шадрина) Е.В.** Дерматогелиоз, как предиктор развития эпителиальных новообразований кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014 (4), С.12-17.
2. Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., **Кузнецова (Шадрина) Е.В.** Роль оксидативного стресса в развитии эпителиальных новообразований кожи при дерматогелиозе // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014 (6), С. 4-7.
3. Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., **Кузнецова (Шадрина) Е.В.** Прогнозирование развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе дерматогелиоза // Тезисы XXXI научно-практической конференции Рахмановские чтения. Дерматология в России. 2014; 3 (S1), С. 73
4. Снарская Е.С., **Кузнецова (Шадрина) Е.В.** Факторы стабильности стромальной архитектоники в процессе канцерогенеза при базальноклеточном раке кожи // Тезисы XXXI научно-практической конференции Рахмановские чтения. Дерматология в России. 2014; 3 (S1), С. 71
5. Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., **Кузнецова (Шадрина) Е.В.** Иммунологические аспекты патогенеза эпителиальных опухолей кожи // Тезисы. Международный конгресс “Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии”. Аллергология и иммунология. 2015, том 16, №4, С. 390.
6. Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., **Кузнецова (Шадрина) Е.В.** Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, как неинвазивный метод оценки степени агрессивности эпителиальных новообразований кожи. Тезисы XXXIII научно-практической конференции Рахмановские чтения // Российский журнал кожных и венерических болезней 2016 (2), С. 110.
7. Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., **Кузнецова (Шадрина) Е.В.**, Алленова А.С. Возможности конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в неинвазивной диагностике развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе прогрессирования дерматогелиоза // Вестник дерматологии и венерологии. 2016 (3), С. 75—82.
8. **Кузнецова (Шадрина) Е.В.**, Ткаченко С.Б., Снарская Е.С. Оценка выраженности дерматогелиоза у пациентов разного возраста со злокачественными эпителиальными опухолями кожи // **Успехи геронтологии.** 2016 (5), С. 127-136.
9. Snarskaya E., Pylev L., Akhunzyanov A., **Kuznetcova (Shadrina) E.** Experimental Basosquamous Carcinoma Model in Rats // BioNanoScience. 2017(2), P. 423-427
10. **Кузнецова (Шадрина) Е.В.**, Снарская Е.С., Завалишина Л.Э., Ткаченко С.Б. Иммуногистохимическое исследование особенностей экспрессии матриксных металлопротеиназ 1,

9 в коже с дерматогелиозом, очагах актинического кератоза и базально-клеточного рака кожи // **Архив патологии.** 2016 (6), С. 17-22.

11. Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., Кузнецова (Шадрина) Е.В. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в оценке стадий дерматогелиоза // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** 2016 (4), С. 220-226.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АК – актинический кератоз

БКР – базально-клеточный рак

КЛСМ – конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

ММП – матриксные металлопротеиназы

ПКР – плоскоклеточный рак

УФО – ультрафиолетовое облучение