

Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии

Ю.Ю. Штиршнайдер, А.В. Миченко, О.Р. Катунина, А.Р. Зубарев

Up-to-date non-invasive visualization technologies in dermatology

YU.YU. SHTIRSHNEIDER, A.V. MICHENKO, O.R. KATUNINA, A.R. ZUBAREV

об авторах:

Ю.Ю. Штиршнайдер — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Министерства здравоохранения и социального развития России, Москва
 А.В. Миченко — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Министерства здравоохранения и социального развития России, Москва
 О.Р. Катунина — к.м.н., доцент, заведующий лабораторией патоморфологии ФГБУ «ГНЦДК» Министерства здравоохранения и социального развития России, Москва
 А.Р. Зубарев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития России, Москва

Представлен обзор современных неинвазивных методов визуализации, используемых в диагностике заболеваний кожи и ее придатков. Рассмотрены физические принципы, лежащие в основе таких неинвазивных методов визуализации, как дерматоскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, оптический видеомониторинг, оптическая топометрия, оптическая когерентная томография, ультразвуковое сканирование, 3D-моделирование. Также описаны возможности практического применения указанных диагностических методов на современном этапе их развития. Показано, что благодаря высокой информативности неинвазивных визуальных методов диагностики возможно снижение потребности клиницистов в проведении диагностических биопсий.

Ключевые слова: **дерматоскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, оптический видеомониторинг, оптическая топометрия, оптическая когерентная томография, ультразвуковое сканирование, 3D-моделирование.**

The authors present a review of up-to-date non-invasive visualization methods used in diagnostics of diseases of skin and its appendages. They describe physical principles forming the basis for non-invasive visualization methods such as dermatoscopy, confocal laser scanning microscopy, optical video monitoring, optical topometry, optical coherent tomography, ultrasound scanning, 3D-modeling. They also describe the potential of practical application of these diagnostics methods at the current stage of their development. The authors have demonstrated that it is possible to reduce the clinicians' need in biopsy diagnostics due to the high information value of non-invasive visual diagnostics methods.

Key words: **dermatoscopy, confocal laser scanning microscopy, optical video monitoring, optical topometry, optical coherent tomography, ultrasound scanning, 3D-modeling.**

■ В последние годы в медицине отмечается активное развитие неинвазивных методов диагностики, позволяющих исследователю получить необходимую достоверную информацию об изучаемом объекте без нарушения его целостности [1, 2]. В дерматологии наиболее интенсивно изучаются и внедряются в практику диагностические методы, позволяющие визуализировать морфологические структуры кожи. Среди этих методов — дерматоскопия, оптический видеомониторинг, оптическая топометрия и 3D-моделирование

кожи, оптическая когерентная томография [3, 4], высокочастотное ультразвуковое исследование кожи [5, 6] и конфокальная микроскопия [7—9].

Каждый из вышеперечисленных методов позволяет проводить оценку структуры кожных покровов в норме и при патологических состояниях на разной глубине и с различной разрешающей способностью. Преимущества неинвазивных методов исследования перед

традиционной биопсией заключаются не только в возможности быстрого получения изображений клеток, тканей и рельефа кожи в режиме реального времени, но и в объективизации наблюдения в динамике и оценки эффективности терапии. Благодаря возможности получения цифровых изображений эти методы активно используются в телеконсультировании пациентов.

Оптический видеомониторинг, оптическая топометрия, 3D-моделирование кожи — бесконтактные технологии, позволяющие в режиме реального времени объективно оценивать и анализировать макро- и микрорельеф кожи с регистрацией количественных показателей [10, 11]. Данный метод основан на анализе полученного изображения кожи при помощи специального программного обеспечения. От фотографирования эти методы отличаются возможностью оценки параметров изучаемой области в трехмерном пространстве, что важно, так как кожа не является абсолютно ровным объектом. Также эти методы позволяют точно репозиционировать приборы по рисунку линий на коже или других ориентиров на исходную область при наблюдении во времени, что позволяет точно совместить изображения. При анализе изучаемых профилей возможно получать любую информацию о рельефе поверхности — глубине впадин, высоте выступов, длине участков профиля, углах и радиусах участков профиля, рассчитать площадь и объем объектов.

Таким образом, оптический видеомониторинг, оптическая топометрия и 3D-моделирование кожи являются неинвазивными инструментами оценки рельефа кожи, но лишь косвенно отображают процессы, происходящие в глубоких слоях кожи.

Дерматоскопия (син. — поверхностная эпилуминесцентная микроскопия кожи, дермоскопия, поверхностная микроскопия кожи *in vivo*, диаскопия с масляной иммерсией и увеличением) — неинвазивный оптический метод диагностики, использу-

емый в дерматологии, основанный на визуализации структур путем устранения отражения света роговым слоем в плоскости, параллельной поверхности кожи.

История возникновения этого метода восходит к концу XVII столетия, когда Р. Воре́ллу́с (1655) и С. Колха́ус (1663) впервые изучали сосуды ногтевого ложа и ногтевых валиков с использованием микроскопии. Первыми применять иммерсионную жидкость стали Е. Аббе (1878) и Г. Унна (1893), которые показали, что использование жидкой среды между объективом микроскопа и кожей делает роговой слой прозрачным для света, а значит, прозрачным для глаз исследователя. В начале XX века М. Муллер разработал бинокулярные микроскопы для дерматоскопии, а в 1920 г. J. Saphier предложил для обозначения разработанного метода исследования кожи термин «дерматоскопия» [12].

В настоящее время благодаря доступности дерматоскопической техники, более высокой чувствительности и специфичности метода по сравнению с осмотром невооруженным глазом этот вид обследования был широко внедрен в медицинскую практику. Данный диагностический метод успешно используют дерматологи, косметологи, онкологи, пластические хирурги, врачи общей практики, патоморфологи и другие специалисты, участвующие в процессе дифференциальной диагностики новообразований и заболеваний кожи и ее придатков [13—17].

Визуализация структур кожи до уровня сосочкового слоя дермы происходит в плоскости, параллельной поверхности кожи, благодаря устранению отражения света роговым слоем [18]. Данный эффект достигается двумя способами: во-первых, использованием иммерсионной жидкости между контактной платой дерматоскопа и исследуемой поверхностью, вытеснив при этом весь воздух, и, во-вторых, применением поляризованного света и фильтров, отсекающих отраженный роговым слоем спектр.

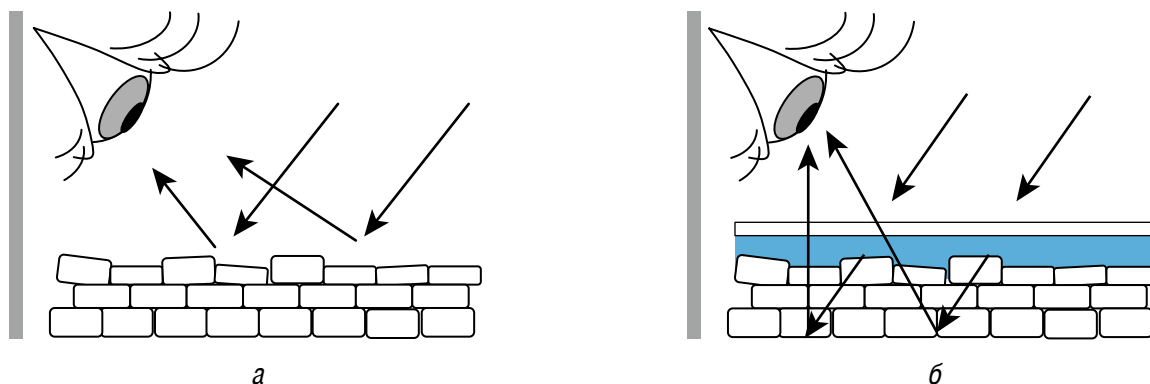


Рис. 1. При осмотре кожи невооруженным глазом исследователь видит свет, отраженный роговым слоем (а), а при нанесении иммерсионной жидкости на кожу и осмотре в дерматоскоп исследователь видит свет, отраженный от структур кожи, расположенных в эпидермисе и дерме (б)

Иммерсионная дерматоскопия является классическим методом изучения кожи. Так как коэффициент преломления иммерсионной жидкости, стекла контактной платы дерматоскопа и эпидермиса практически одинаков, лучи света, не отражаясь от границы этих сред, беспрепятственно проникают в эпидермис и дерму и отражаются от структур, залегающих на этом уровне [12]. В результате роговой слой эпидермиса становится «прозрачным» для глаз исследователя, что дает возможность осматривать структуры, находящиеся в эпидермисе, в области дермоэпидермальной границы и в дерме (рис. 1).

В качестве иммерсионной жидкости используют специальное иммерсионное масло для дерматоскопии, однако в клинической практике получили распространение и другие иммерсионные среды (70% раствор этилового спирта, раствор хлоргексидина, гель для ультразвуковой диагностики, антисептический гель, минеральное масло, персиковое масло) [19].

Дерматоскопия с использованием поляризованного света. С целью получения максимально чистого и четкого изображения для освещения исследуемой поверхности были созданы дерматоскопы с использованием поляризованного света, электромагнитные колебания которого происходят в одной плоскости, имеющего ряд преимуществ по сравнению с обычным рассеянным светом. Отраженные лучи в таких дерматоскопах проходят через фильтр, отсекающий их часть, отраженную роговым слоем. В результате, как и при иммерсионной дерматоскопии, исследователь видит свет, отраженный от структур эпидермиса и дермы, и может их анализировать (рис. 2).

Однако изображения, полученные при помощи дерматоскопии с использованием поляризованного

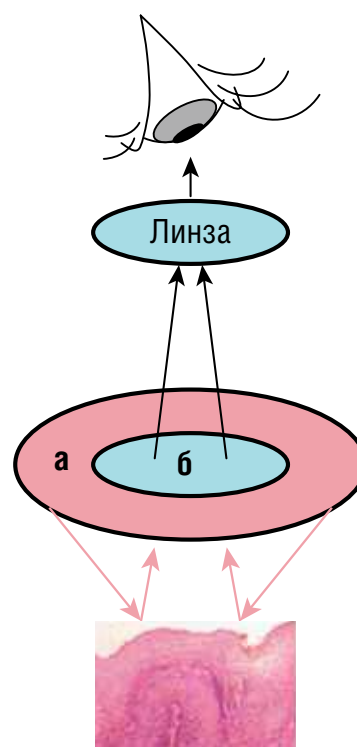
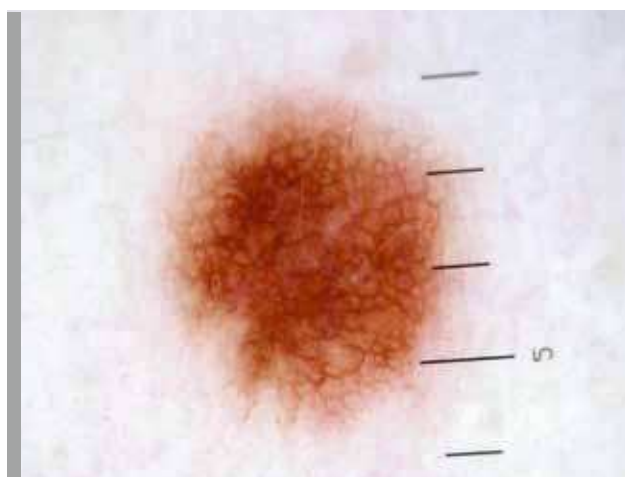
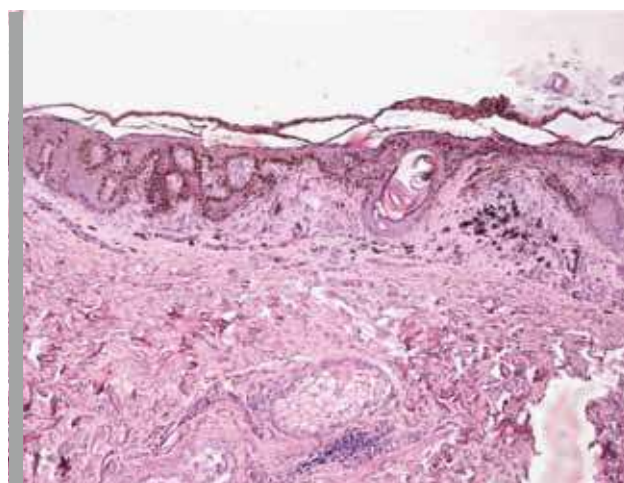


Рис. 2. При использовании в дерматоскопе поляризованного света (а) лучи, отраженные роговым слоем, отсекаются специальным фильтром (б) и исследователь видит структуры, залегающие глубже

света, не полностью идентичны таковым, полученным при помощи иммерсионного дерматоскопа, и имеют свои особенности [20]. Например, при проведении бесконтактной дерматоскопии с поляризованным светом отсутствует давление на исследуемую поверхность, благодаря чему не происходит обескровливания со-



а

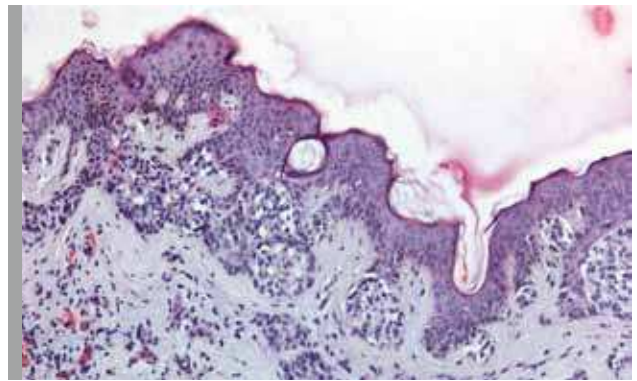


б

Рис. 3. Пигментная сеть в меланоцитарных невусах (а) гистологически соответствует скоплению меланоцитов в базальном слое эпидермиса (б)



a

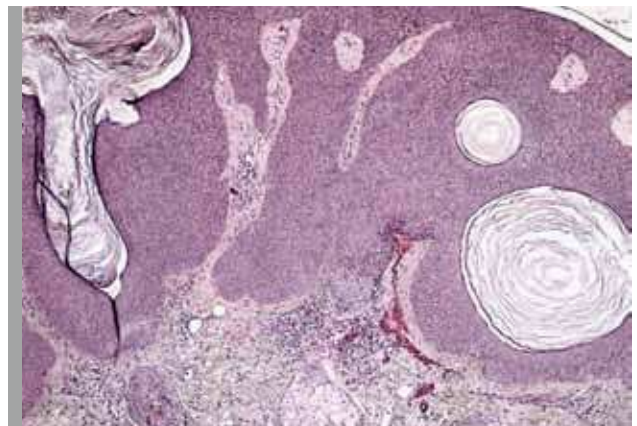


б

Рис. 4. Пигментные глобулы в меланоцитарных невусах, определяемые при дерматоскопии (*a*), на гистологическом препарате представлены скоплением меланоцитов в области дермоэпидермального соединения или сосочкового слоя дермы (*б*)



a

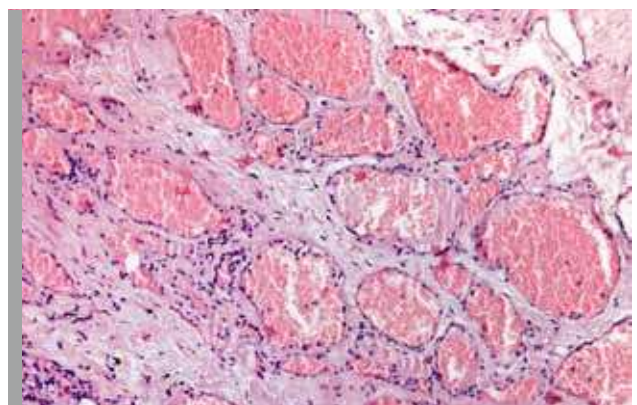


б

Рис. 5. Себорейная кератома: дерматоскопически выявляются милиоподобные кисты и комедоподобные отверстия (*a*), которые гистологически соответствуют внутриэпителиальным псевдороговым кистам и заполненным кератином расширенным фолликулярным устьям в эпидермисе (*б*)



a



б

Рис. 6. При дерматоскопии данной гемангиомы определяются овальные или округлые лакуны красного цвета (*a*). Гистологически (*б*) обнаруживаются расширенные сосуды

судов и они лучше визуализируются. В то же время иммерсионная дерматоскопия позволяет лучше осматривать структуры, характерные для себорейного кератоза и меланоцитарных новообразований.

Метод дерматоскопии всегда развивался и совершенствовался в неразрывной связи с гистологическим исследованием. Поэтому все структуры, определяемые дерматоскопически, имеют достоверную корреляцию с теми или иными морфологическими изменениями [21] (рис. 3—6).

При оценке дерматоскопического изображения необходимо придерживаться разработанных диагностических алгоритмов [21]. Этапы анализа дерматоскопического изображения представлены на рис. 7.

При помощи дерматоскопического метода лучше всего визуализируются структуры, содержащие пигмент (меланин или гемоглобин). Поэтому данный метод предназначается в первую очередь для раннего выявления пигментных опухолей (меланомы, пигментной базалиомы, пигментного плоскоклеточного рака кожи, пигментной формы болезни Бовена и др.). Но за счет визуализации гемоглобина и поверхностно

расположенных сосудов эта методика позволяет заподозрить и беспигментные формы указанных и других опухолей по характерным особенностям строения и расположения сосудов в новообразовании. Поэтому данный неинвазивный метод получил широкое применение в диагностике новообразований кожи, особенно у пациентов с высоким риском развития злокачественных опухолей кожи, так как позволяет выявить опухоль на ранних стадиях и тем самым значительно улучшить прогноз для жизни больного [22].

Получившее в последние годы распространение сочетание фотокартирования (фотографирования) всего кожного покрова позволяет провести раннюю диагностику впервые возникших новообразований, так как известно, что примерно в половине случаев меланомы развивается *de novo* на ранее непораженной коже [23].

Исследователи разных стран активно изучают особенности дерматоскопической картины не только при новообразованиях кожи, но и при различных воспалительных заболеваниях кожи и ее придатков, многие из которых имеют характерную дерматоскопическую

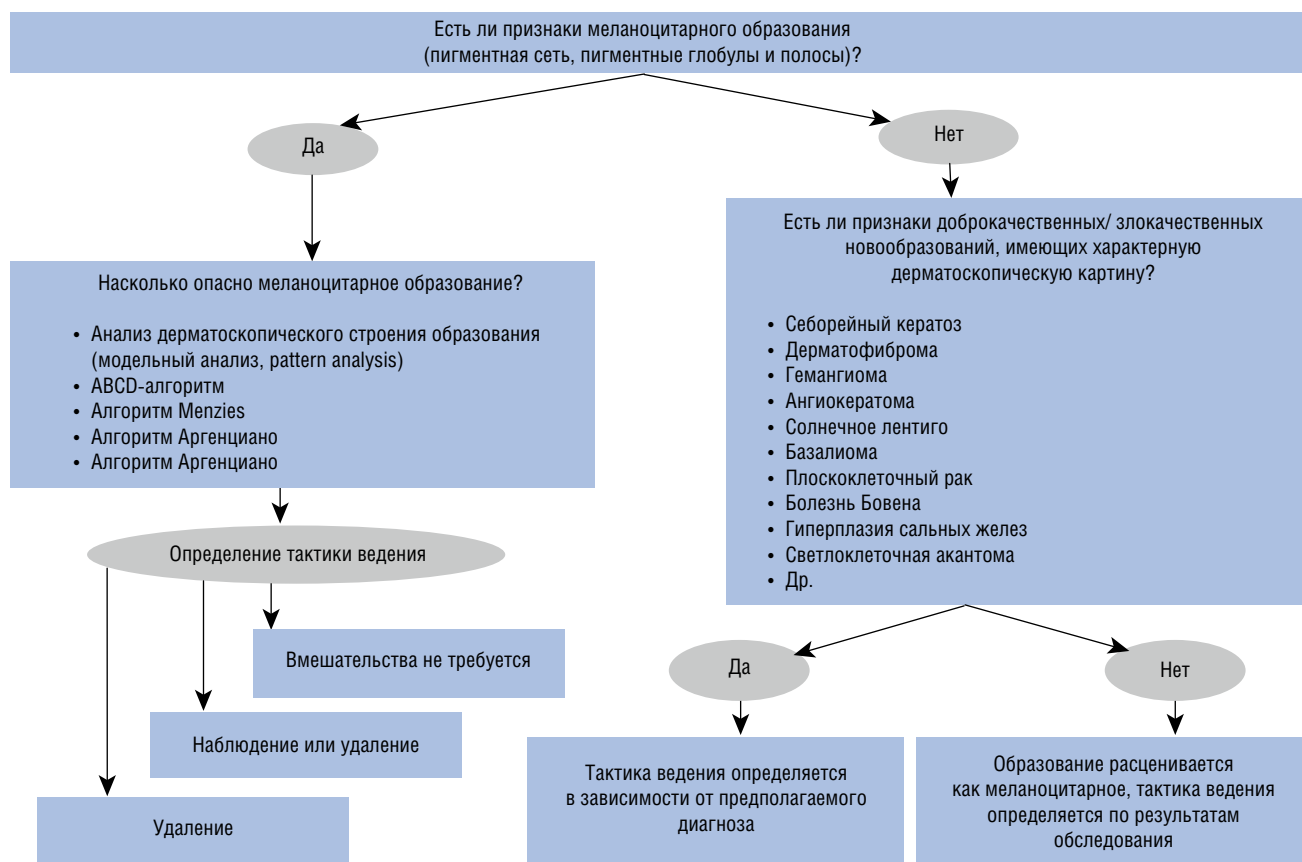


Рис. 7. Алгоритм анализа дерматоскопического изображения

картину. В сомнительных случаях диагноз того или иного заболевания волос (рубцовая алопеция, очаговая алопеция, трихотилломания и др.) может быть поставлен при помощи этого неинвазивного диагностического метода [24, 25]. Большое практическое значение имеет применение дерматоскопии и при диагностике паразитарных заболеваний, как встречающихся повсеместно (чесотка, педикулез), так и ограниченных определенными географическими областями (тунгиоз, укусы клещей, кожная форма синдрома *larva migrans* или мигрирующей личинки и др.) [26, 27]. При поражении ногтей каждое состояние (меланома, доброкачественный невус, гематомы ногтевого ложа, меланонихии) имеет характерные дерматоскопические признаки, не всегда определяемые невооруженным глазом, которые могут быть выявлены благодаря дерматоскопическому методу [28, 29].

Благодаря возможности достоверно отличать меланоцитарные новообразования от сосудистых, подтверждать доброкачественный характер образований, определять глубину залегания пигмента и сосудистых структур, а также неинвазивному характеру этой методики дерматоскопия становится незаменимой и в косметологии [30].

Среди ограничений данного метода следует указать на сравнительно небольшие глубину визуализации (до уровня дермы) [17] и разрешение получаемого изображения. Традиционно в наиболее широко применяемых моделях дерматоскопов используется десятикратное увеличение, что позволяет оценивать скопления клеток, но не дает возможности анализировать морфологические характеристики на клеточном уровне.

Оптическая когерентная томография кожи — метод неинвазивного исследования, при котором в качестве зондирующего излучения применяется свет ближнего инфракрасного диапазона. Любая биологическая ткань, в том числе кожа и слизистые оболочки, состоит из структур различной плотности и поэтому оптически неоднородна. Инфракрасный свет, попадая на границу двух сред с разной плотностью, частично отражается от нее и рассеивается. Анализируя коэффициент обратного рассеяния света, можно получить информацию о строении ткани на данном участке. Глубина зондирования кожи составляет при использовании этого метода 1,5 мм, разрешение — 15 мкм [31, 32].

Метод информативен, но не позволяет определить структуру отдельных клеток.

Ультразвуковое сканирование кожи (син. — высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи, дерматосонография).

Впервые ультразвуковое исследование как метод диагностики было предложено в начале 50-х годов прошлого века [33]. Наиболее часто применение ультразвука в медицинской диагностике связано с возможностью получения изображения внутренних

органов и их структур. Основой метода является взаимодействие ультразвука с тканями тела человека, обладающими различными акустическими характеристиками, что частично имеет аналогию с оптической когерентной томографией. Изображение получают в результате излучения ультразвуковых импульсов, направленных в исследуемые ткани, и обработки отраженных сигналов [34].

Применение этой технологии при изучении органов брюшной полости, щитовидной железы, в гинекологии и кардиологии стало рутинным. Традиционные методы ультразвукового исследования обладают проникающей способностью более 100—150 мм и дают разрешение 0,5—2 мм. Эти параметры зависят от рабочей частоты датчиков, которая обычно составляет 3—10 МГц. Такая разрешающая способность недостаточна для визуализации структур кожи [35, 36]. Разрешение увеличивается с повышением частоты ультразвуковой волны, одновременно происходит сильное ослабление амплитуды сигнала в более глубоких слоях тканей, поэтому глубина измерений при высокой частоте невелика.

В конце 70-х годов прошлого века Н. Alexander и D. Miller использовали высокочастотный ультразвук (15 МГц) для одномерного изучения кожи [37]. Большой прогресс в дерматологии был достигнут при использовании высокочастотных сканеров, генерирующих ультразвук с частотой 20 МГц [38].

Дерматосонография, или использование высокочастотного ультразвука с частотами от 20 до 100 МГц для изучения кожи, открывает на сегодняшний день широкие возможности для клинической и экспериментальной дерматологии. Ультразвуковые системы визуализации высокого разрешения, разработанные специально для дерматологии, позволяют дифференцировать структуры эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки в норме и при патологии [34]. Чаще всего используются датчики, генерирующие ультразвук с частотой 20—50 МГц. Ультразвуковое сканирование, проводимое с использованием датчика 20 МГц, делает возможным достижение глубины сканирования кожи 8—10 мм, что позволяет различать эпидермис, дерму, подкожную жировую клетчатку и фасцию [39—42]. Данный метод позволяет проводить исследование кожи в разные интервалы времени, документально фиксируя все особенности, а также получать количественные параметры: толщину эпидермиса и дермы, размеры сканируемых образований в изучаемой зоне, акустическую плотность эпидермиса, дермы и подкожной клетчатки [43, 44].

Результаты ультразвукового сканирования кожи с частотой 100 МГц впервые были представлены S. El-Gammal и соавт. [45]. Разрешение при таком сканировании составляет 16 мкм, а глубина — 0,8—1,5 мм, что позволяет получить детальное изображение эпидермиса [46].

Использование высокочастотного ультразвукового оборудования в настоящее время дает возможность получить одно- (А-режим), двух- (В-режим) и трехмерные (С-режим) изображения кожи.

А-режим сканирования позволяет измерить расстояние в толще тканей по горизонтали, по вертикали и в произвольном направлении. На мониторе отражается кривая сигнала, амплитуда которой зависит от интенсивности отраженного сигнала.

В-режим сканирования — наиболее часто используемый в практике режим, при котором возможно определять и измерять расстояния, толщину (средняя, минимальная, максимальная), площадь, плотность изучаемых структур за счет получения множества А-сканов. Компьютер преобразует амплитуду отраженного сигнала в каждой точке А-скана в цветовой пиксель и строит двумерное изображение среза ткани, или В-скан.

С-режим сканирования — технология, позволяющая на основании цифровой обработки результатов сканирования в А- и В-режимах получить объемное изображение исследуемой области. Использование трехмерного С-сканирования в клинической практике ограничено из-за относительно больших временных затрат на измерения.

В зарубежной и отечественной литературе имеются данные об использовании ультразвукового сканирования для изучения нормальной структуры кожи [47, 48] (рис. 8). Также известны сонографические признаки старения кожи [49, 50], изменений при хронических дерматозах, в том числе и в процессе лечения [51, 52], структуры рубцов и новообразований кожи [42, 53, 55] (рис. 9).

Таким образом, ультразвуковое сканирование высокого разрешения с частотами 20 МГц и выше является объективным неинвазивным инструментом для мониторинга состояния кожи в дерматологической практике и позволяет оценить эффективность хирургических и терапевтических методов лечения. Трехмерный режим визуализации является на данный момент в большей степени экспериментальной технологией, хотя и имеет перспективы практического применения, в частности, при диагностике опухолей. Качественная оценка изменений кожи значительно расширяет возможности клинического обследования, а количественный анализ повышает достоверность полученных данных. В то же время использование этой технологии, например при опухолях, не позволяет точно определить доброкачественный или злокачественный характер процесса из-за схожести ультразвуковых признаков и отсутствия разрешения на клеточном уровне [55, 56].

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия *in vivo*.

Это принципиально новое направление в изучении структур кожи, занимающее особое место среди визуализирующих технологий. На наш взгляд, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия — наиболее информативный на сегодняшний день метод неинвазив-

ной диагностики, позволяющий получить изображения эпидермиса и верхней части дермы с разрешением, приближенным к обычной световой микроскопии [57—59]. С помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа можно в режиме реального времени фиксировать, оценивать и анализировать изменения в структуре и функции кожи, а также наблюдать за развитием заболевания и динамикой лечения. Главным преимуществом конфокальной микроскопии, в отличие от традиционного гистологического метода, является то, что целостность кожных покровов при диагностике не нарушается.

Принцип конфокальной микроскопии впервые был разработан М. Minsky еще в 1957 г. для исследования нервных окончаний в биоптатах кожи [60]. Но только с развитием компьютерной, лазерной техники и информационных технологий в последние годы конфокальная микроскопия стала более совершенной.

Принцип метода частично аналогичен оптической когерентной томографии и ультразвуковому сканированию кожи. В качестве источника света используется лазер ближнего инфракрасного диапазона мощностью не более 40 мВт, который направлен в глубь ткани. Конфокальный микроскоп создает четкое изображение, которое при использовании обычного микроскопа представляется размытым. Это достигается путем отсекаания апертурой микроскопа фонового света, идущего из глубины образца, т. е. того света, который не попадает на фокальную плоскость объектива микроскопа, и проникновения в детектор прибора только того света, который находится в фокусной плоскости. Отсюда и название метода «конфокальный», или «софокусный». В результате изображение получается более контрастным, чем в обычном оптическом микроскопе [61]. Изображение представляет собой двумерную картину бело-серо-черных оттенков. Отражение света возникает в результате различия в коэффициенте преломления для каждой отдельной структуры внутри ткани. Структуры, содержащие меланин и кератин (меланоциты, кератиноциты), сильнее всего отражают свет, поэтому на изображении выглядят ярко-белыми.

Первые сообщения о применении конфокального лазерного сканирующего микроскопа при изучении кожи человека были опубликованы в 1995 г. [6]. У истоков разработанного для дерматологии метода стояли М. Rajadhyaksha и соавт. [58, 62, 63].

С тех пор качество изображения улучшилось, уменьшились размеры оборудования, усовершенствовалось программное обеспечение.

Различают следующие виды конфокальной микроскопии *in vivo*: отражательную, принцип которой основывается на различии коэффициента преломления света для каждой структуры, что позволяет получать контрастное изображение, и флюоресцентную, при которой лазерный луч, генерируемый аппаратом, возбуждает эндо- или экзогенный хромофоры, начинающие под его действием флюоресцировать.

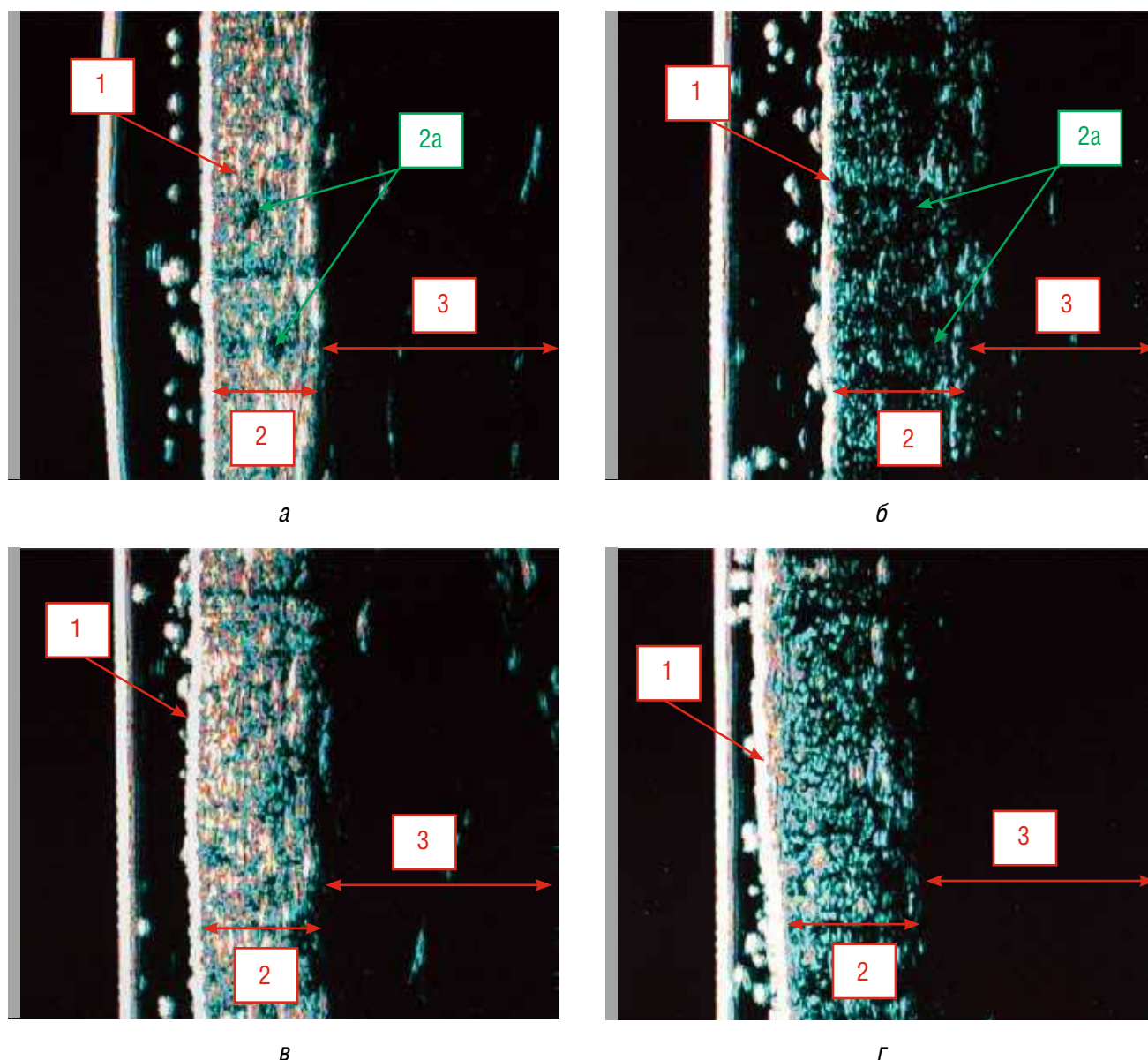


Рис. 8. Ультрасонографическая картина (B-режим, 20 МГц) здоровой кожи различных участков тела: разгибательной поверхности голени (а), области щеки (б), медиальной поверхности голени (в), области коленного сустава (г).

Эпидермис визуализируется в виде тонкой линейной структуры высокой эхогенной плотности, одинаковой толщины на всем протяжении (1), четко отграниченной от подлежащей дермы (2). Эхогенность дермы меньше, чем эхогенность эпидермиса. Структура ее неоднородна за счет наличия различающихся по плотности коллагеновых и эластиновых волокон, сосудов разного калибра, сальных и потовых желез и их протоков, волосяных фолликулов и т. д. (2а), расположение которых может быть различным для кожи той или иной области тела. Нижележащие слои представлены гипо- или анэхогенной подкожной жировой клетчаткой (3) и линейно-ориентированными мышечными волокнами средней и высокой эхогенности

Отличительной особенностью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии является то, что исследователь получает горизонтальные оптические срезы в плоскости, параллельной поверхности кожи, а не вертикальные, как при гистологическом исследовании.

Сканирование кожи начинается с эпидермиса и происходит послойно на глубину от 250 мкм (при дли-

не волны лазера 830 нм) до 400 мкм (при длине волны лазерного излучения 1064 мкм). Толщина оптического среза составляет не более 5 мкм, что сопоставимо с гистологическим исследованием. Каждый слой эпидермиса имеет свои особенности. Также при помощи конфокальной микроскопии возможно наблюдать потовые железы, волосяные фолликулы и сальные железы [64].

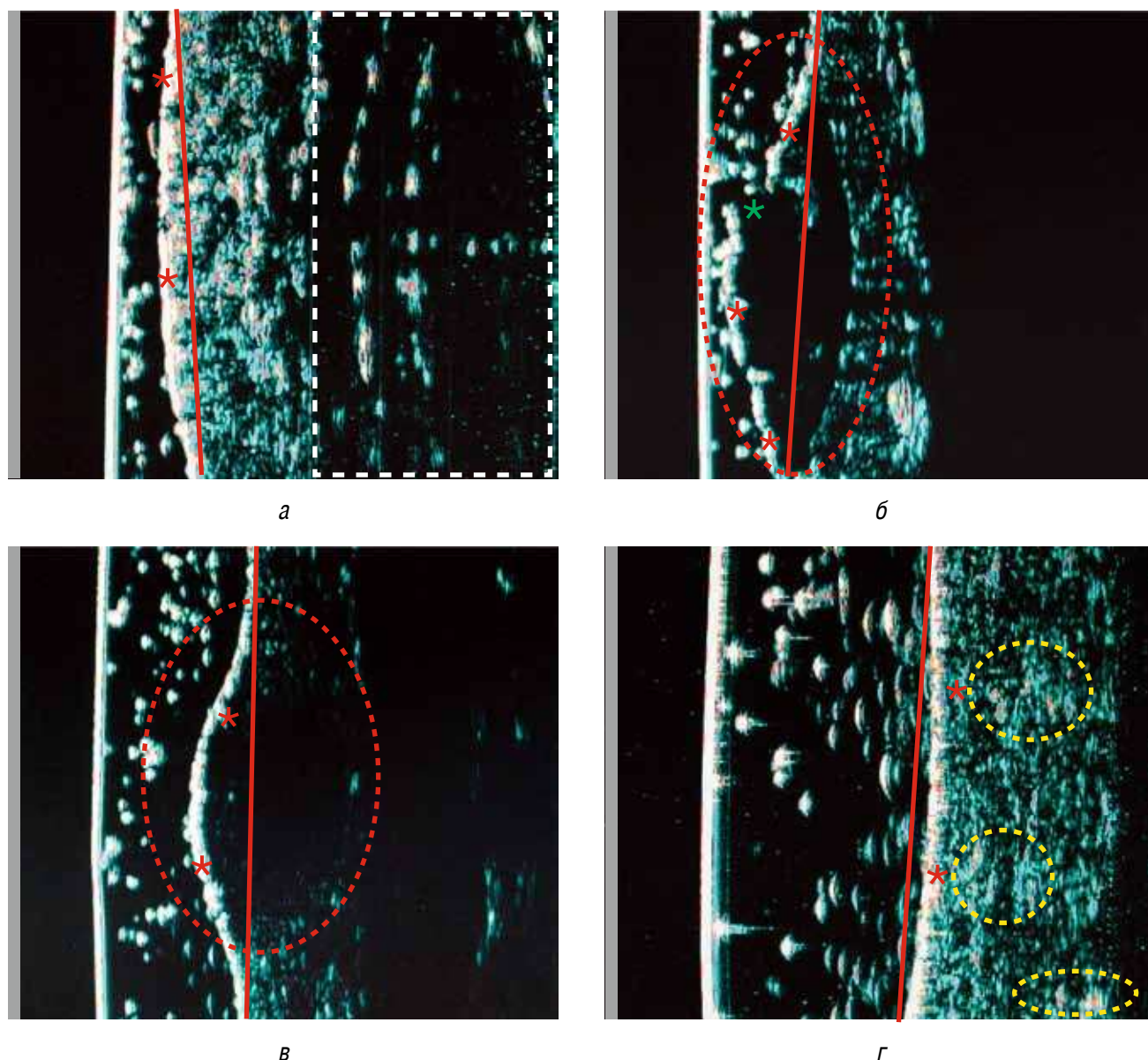


Рис. 9. Ультрасонографическая картина (В-режим, 20 МГц) при различных новообразованиях кожи: меланокитарном невусе (а), дерматофибrome (б), базалиоме (в), липоме (г).

В каждом случае ультрасонографическая картина различается в зависимости от разновидности новообразования. Часто обнаруживается деформация поверхности кожи (★) за счет смещения внешней границы кнаружи (а—в) или кнутри (г). Эпидермис в некоторых случаях (б) может прерываться (★).

Субэпидермально в ряде случаев (б, в) визуализируется гипозоногенный очаг с четкими границами (---). При других новообразованиях (г) в нижележащей, часто утолщенной, и неоднородной по структуре дерме обнаруживаются очаги высокой эхогенной плотности (----).

Подкожная жировая клетчатка при поверхностно расположенных образованиях не изменена (а—в) и визуализируется в виде гипозоногенной или анэхогенной области глубже дермы. При распространении новообразований в подкожную жировую клетчатку структура ее становится неоднородной (■).

Существует множество областей применения и изучения, где возможно использование конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo*, и их число постоянно растет.

Наибольшую диагностическую ценность в дерматологии этот метод представляет для дифференци-

альной диагностики пигментных новообразований (рис. 10), так как меланин является лучшим эндогенным контрастным веществом в организме человека. Возможность неинвазивного диагностирования меланомы и других злокачественных новообразований кожи на ранних сроках позволяет сохранить жизнь

многим больным и избежать дорогостоящего лечения в будущем. В профилактике меланомы крайне важным моментом является дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований и, в случае выявления признаков злокачественности, определение истинных границ опухоли [65—68].

Также конфокальная микроскопия очень информативна при диагностике немеланоцитарных новообразований (рис. 11, 12). Например, при диагностике и лечении актинического кератоза [69, 70], базальноклеточной карциномы [71—73], плоскоклеточного рака кожи [74].

Большой интерес вызывает изучение характерных особенностей при псориазе [75], контактных

дерматитах [76, 77], бактериальных [78], вирусных [79], грибковых инфекциях [80] и паразитарных заболеваниях. Конфокальная микроскопия с успехом может использоваться для диагностики, анализа и терапевтического мониторинга нарушений пигментации, в частности витилиго, а также при лечении ран, рубцов и ожогов. Особый интерес представляет изучение нарушения роста волос. С помощью конфокальной микроскопии возможно исследование состояния различных частей пилосебацеинового комплекса: стержня волоса, эпителиальной оболочки сальных желез.

Одним из важных технологических ограничений метода, которое должно быть преодолено в будущем, является небольшая глубина получе-

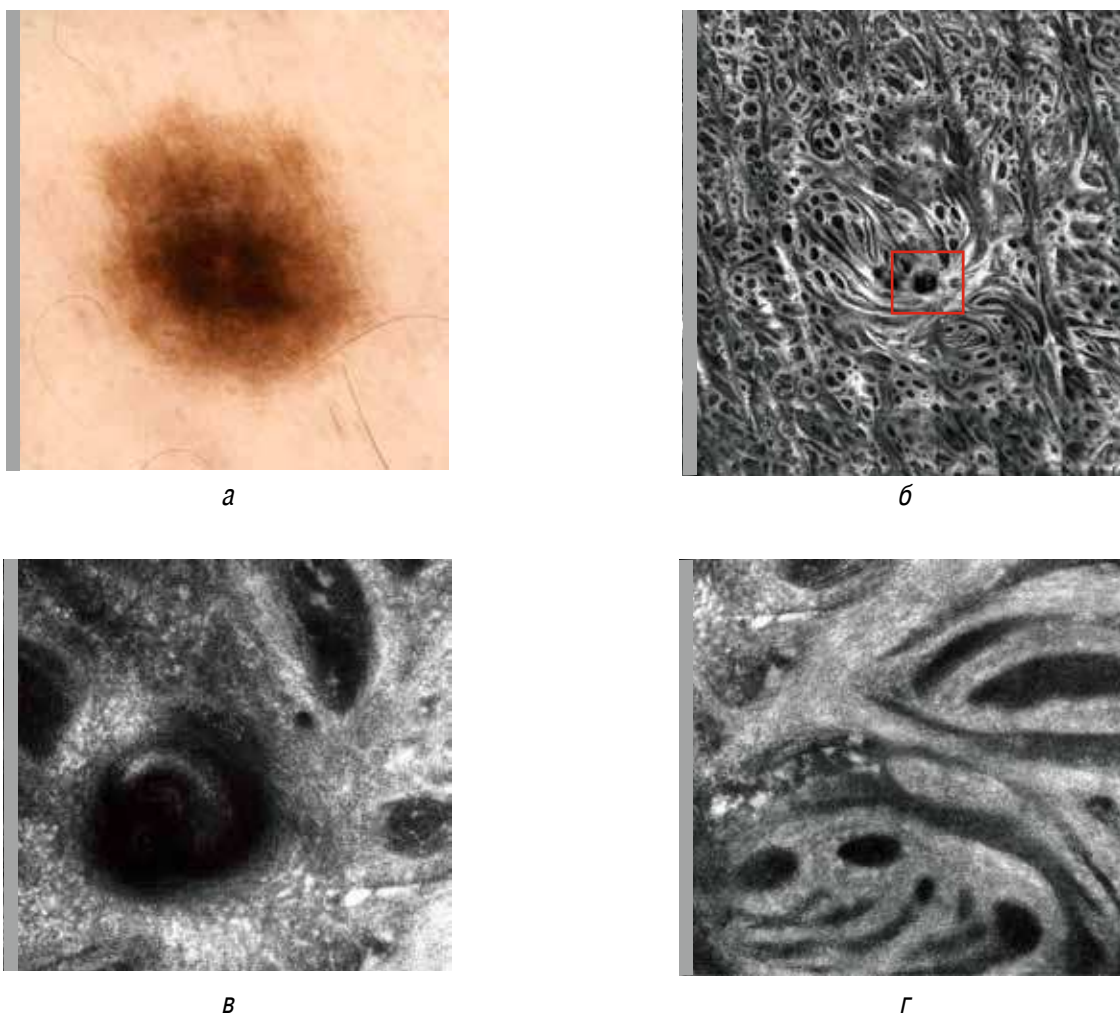
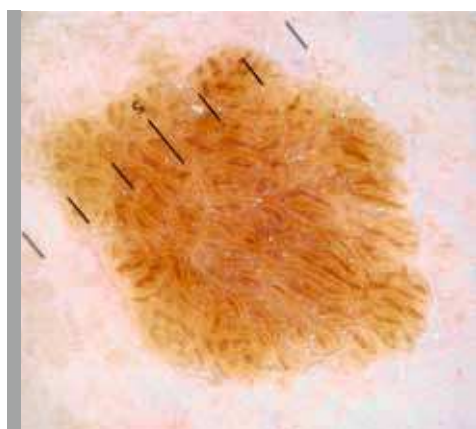
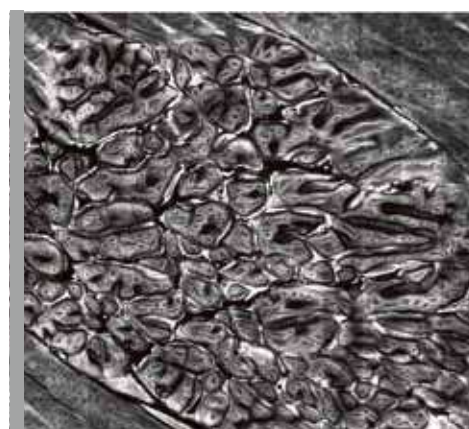


Рис. 10. При дерматоскопическом обследовании меланоцитарного невуса образование характеризуется биаксиальной симметрией, выявляется пигментная сеть (а). При получении изображения при помощи конфокальной микроскопии визуализируются устье волосяного фолликула (б, в) и извитые четко очерченные сосочки дермы (г).

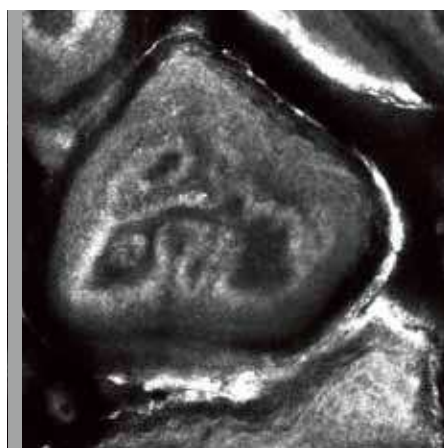
Площадь сканируемого участка: б — $3,5 \times 3,5$ мм; в, г — $0,5 \times 0,5$ мм



а



б



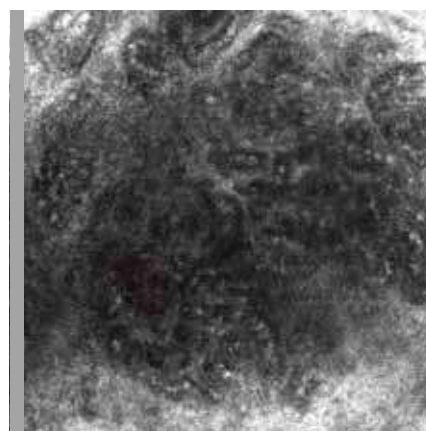
в

Рис. 11. Себорейная кератома: дерматоскопически образование симметрично, четко отграничено от здоровой кожи, определяется картина по типу извилин мозга (а), характерная для себорейных кератом. На изображениях, полученных с помощью конфокальной микроскопии (б, в), визуализируются дермальные сосочки мозговидной формы.

Площадь сканируемого участка: б — 6×6 мм, в — $0,5 \times 0,5$ мм



а



б

Рис. 12. При дерматоскопическом изучении гемангиомы выявляются лакуны красного цвета (а), которые при конфокальной микроскопии (б) соответствуют извитым расширенным сосудам. Площадь сканируемого участка $0,5 \times 0,5$ мм

ния контрастных изображений. Кроме того, интерпретация и анализ изображений структур кожи, полученных при помощи конфокальной микроскопии, осложняются тем, что оптические срезы имеют горизонтальную ориентацию, что отличается от вертикальных гистологических срезов. Снижение стоимости оборудования сделает конфокальную микроскопию более доступной для широкой клинической практики.

Несмотря на существующие ограничения, метод конфокальной микроскопии на сегодняшний день считается одним из наиболее перспективных высокоинформативных методов визуализации кожи *in vivo*, поэтому интерес к нему как среди исследователей, так и среди клиницистов необычайно высок. В дерматологии именно такая технология может стать одним

из основных неинвазивных диагностических методов, а также методов контроля лечения.

Заключение

На сегодняшний день в арсенале дерматологов имеются различные неинвазивные методы визуальной диагностики кожи, позволяющие многократно быстро, в режиме реального времени объективно фиксировать морфофункциональные изменения, происходящие в коже человека в норме и при патологии. Для нивелирования ограничений каждого из методов диагностики необходимо комбинировать их между собой. Эти методы, дополняя друг друга, позволяют получить полную визуальную и объективную информацию о коже и подлежащих тканях, что приведет в будущем к снижению количества инвазивных процедур. ■

Литература

- Котова О.Е. Аутофлюоресцентная диагностика рецидива базально-клеточного рака кожи. Врач-аспирант, июнь 2006; vrach-aspirant.ru
- Резайкин А.В., Кубанова А.А., Резайкина А.В. Неинвазивные методы исследования кожи. Вестн. дерматол. и венерол., 2009; 6: 28—32.
- Tearney G.T., Brezinski M.E., Southern et al. Determination of the refractive index of highly scattering human tissue by optical coherence tomography. Opt Lett 1995; 20: 2258—2260.
- Gambichler T., Boms S., Stücker M et al. Epidermal thickness assessed by optical coherence tomography and routine histology: preliminary results of method comparison. J Eur Acad Dermatol Venerol 2006; 20: 7: 791—795.
- Mansotti L. Basic principles and advanced technical aspects of ultrasound imaging. In: Physics and Engineering of Medical Imaging (Guzzardi, R., ed.), pp. 263—317. Springer, the Netherlands 1987.
- Самцов А.В., Барбинов В.В., Казаков Д.В. Дерматология накануне XXI века. Вестн. дерматол. и венерол., 2001; 2: 14—17.
- New K.C., Petroll W.M., Boyde A. et al. In vivo imaging of human teeth and skin using real-time confocal microscopy. Scanning 1991; 13: 369—372.
- Rajadhyaksha M., Grossman M., Esterowitz D. et al. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. J Invest Dermatol 1995; 104: 946—952.
- Corcuff P, Lévêque JL. In vivo vision of the human skin with the tandem scanning microscope. Dermatology 1993; 186: 50—54.
- Иванова Е.В., Ткаченко С.Б., Кузьмина Т.С. Возможности оптического видеомониторинга в оценке состояния микрорельефа кожи. Эксперим. и клин. дерматокосметол., 2007; 3: 43—45.
- Балбашев А. Возможности оптической топометрии кожи и 3D-моделирования в дерматокосметологии и эстетической медицине. Косметика & медицина, 2008; 4: 54—59.
- Stolz W., Bilek P., Burgdorf W.H.C. Color Atlas of Dermatoscopy, 2nd edition. Blackwell Publishing 2002.
- Kittler H., Pehamberger H., Wolff K. et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002; 3: 159—65.
- van der Rhee J.I., Bergman W., Kukutsch N.A. The impact of dermoscopy on the management of pigmented lesions in everyday clinical practice of general dermatologists: a prospective study. Br J Dermatol 2010; 162: 563—56.
- Westerhoff K., McCarthy W.H. et al. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. Br J Dermatol 2000; 143: 1016—20.
- Crotty K.A., Menzies S.W. Dermoscopy and its role in diagnosing melanocytic lesions: a guide for pathologists. Pathology 2004(Oct); 36(5): 470—477.
- Bauer J., Metzler G., Rassner G. et al. Dermatoscopy turns histopathologist's attention to the suspicious area in melanocytic lesions. Arch Dermatol 2001; 137: 1338—40.
- Marghoob A.A., Braun R.P., Kopf A.W. Atlas of Dermoscopy. Informa Healthcare 2005.
- Gewirtzman A.J., Saurat J-H., Braun R.P. An evaluation of dermoscopy fluids and application techniques Br J Dermatol 2003; 149: 59—63.
- Wang S.Q., Duszka S.W., Scope A. et al. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. Dermatol Surg 2008 Oct;34(10): 1389—95.
- Soyer H.P., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R., Jorh R.H. (Eds.) Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2007.
- Green W.H., Wang S.Q., Cognetta A.B. Total-body cutaneous examination, total-body photography, and dermoscopy in the care of a patient with xeroderma pigmentosum and multiple melanomas. Arch Dermatol 2009; 145(8): 910—915.
- Psaty E.L., Scope A., Halpern A.C., Marghoob A.A. Defining the patient at high risk for melanoma. Int J dermatol 2010; 49: 4: 362—376.
- Inui S., Nakajima T., Nakagawa K. et al. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases International Journal of Dermatology 2008, 47, 688—693.
- Lee D-Y., Lee J-H., Yang J-M. et al. The use of dermoscopy for the diagnosis of trichotillomania. J Eur Acad Dermatol Venerol 2009; 23: 731—732.
- Cabrera R., Daza F. Dermoscopy in the diagnosis of tungiasis. Br J Dermatol 2009 May; 160(5): 1136—7.
- Zalaudek I., Giacomel J., Cabo H. et al. Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations. Dermatology 2008; 216(1): 14—23.
- Braun R.P., Oliviero M., Kolm I. et al. Dermoscopy: what's new? Clin Dermatol 2009 (Jan—Feb); 27(1): 26—34.
- Hirata S.H., Yamada S., Almeida F.A. et al. Dermoscopic examination of the nail bed and matrix. Int J Dermatol. 2006 Jan; 45(1): 28—30.
- Richtig E., Hofmann-Wellenhof R., Koppera D. et al. In vivo analysis of solar lentiginos by reflectance confocal microscopy before and after Q-switched ruby laser treatment. Acta Derm Venereol 2011 (Mar); 91(2): 164—8.
- Петрова Г.А., Дерпалюк Е.Н., Гладкова Н.Д. и др. Оптическая когерентная томография в прижизненной диагностике дерматозов и мониторинге структурных изменений кожи. Росс. журн. кожных и венерич. болезней, 2005; 3: 16—23.
- Петрова Г.А., Петрова К.С., Шлишко И.Л. и др. Экспериментальная идентификация компонентов ОКТ-изображений здоровой тонкой кожи человека. Росс. журн. кожных и венерич. болезней, 2008; 6: 53—58.
- Dreijer N. Diagnostic ultrasound. Naerum: Brüel and Kjaer, 1979.

34. Serup J., Keiding J., Fullerton A. et al. High-frequency ultrasound examination of skin: introduction and guide. In: Serup J, Jemec GBE, eds. Handbook of non-invasive methods and the skin. Boca Raton: CRC Press, 1995: 239—56.
35. Agner T. Ultrasound A-mode measurement of skin thickness, in Handbook of noninvasive methods and the skin. Boca Raton: CRC Press 1995; 1: 289—292.
36. Altmeyer P., Hoffmann K., Stucker M. et al. Phenomena of Ultrasound in Dermatology 1992; 55—79.
37. Alexander H., Miller D.L. Determining skin thickness with pulsed ultrasound. J Invest Dermatol 1979; 72: 17—9.
38. Hoffmann K., Dirting K., Stücker M. et al. Geschichte der hochfrequenten Sonographie. Ultraschall Med 1994; 15: 192—7.
39. Freitag M., Hoffmann K., Altmeyer P. Nichtinvasive hochauflösende Sonographie des malignen Melanoms der Haut. Möglichkeiten Drenzen Alternativen. Fortschr Med 1996; 114: 251—256.
40. Gropper C.A., Stiller M.J., Shupak J.L. et al. Diagnostic high-resolution ultrasound in dermatology. Int J Dermatol- 1993; 32: 234—250.
41. Happe M., Freitag M., Stuckert M. et al. Hochauflösende 20 MHz-Sonographie in der Dermatologie zur nicht invasiven Darstellung maligner Melanome. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 1997; 91: 347—353.
42. Harland C.C., Bamber J.C., Gusterson B.A., et al. High frequency, high resolution B-scan ultrasound in the assessment of skin tumours. Br J Dermatol 1993; 128: 525—532.
43. Безуглый А.П., Ахмедова Л.Е., Эйри А.М. и др. Ультразвуковое исследование кожи, принципы и возможности метода. Альманах клинической медицины, 2006, том IX. Проллиферативные заболевания кожи/ под общей редакцией В.И. Шумского. М: МОНИКИ, 2006: 20—23.
44. Безуглый А.П., Бикбулатова Н.Н., Шугнина Е.А. и др. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача-косметолога. Вестн. дерматол. и венерол., 2011; 3: 142—152.
45. El-Gammal S., Altmeyer P., Auer T. et al. Der Stellenwert der 20, 50 und 100 MHz Sonographie in der Dermatologie. Akt Dermatol 1995; 21: 11—21.
46. El-Gammal S., Auer T., Hoffman K. et al. High-resolution ultrasound examination of the epidermis. In: Serup J, Jemec GBE, eds. Handbook of non-invasive methods and the skin. Boca Raton: CRC Press, 1995: 125—32.
47. Василевская Е.А., Иванова Е.В., Кузьмина Т.С. и др. Использование высокочастотной ультразвуковой аппаратуры для исследования кожи в норме и при патологии. Эксперим. и клин. дерматокосметол., 2005; 1: 33—37.
48. Jemec G.B., Gniadecka M., Ulrich J. Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound. Eur J Dermatol 2000 Aug; 10(6): 492—7.
49. Корчагина Е.А., Иванова Е.В., Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б. Химический пилинг. Ультразвуковое сканирование в оценке метода. Эксперим. и клин. дерматокосметол., 2005; 1: 5.
50. Gniadecka M., Jemec G. Quantitative evaluation of chronological ageing and photogeing in vivo: studies on skin echogenicity and thickness. Br J Dermatol 1998(Nov); 139(5): 815—21.
51. Василевская А.Е., Кузьмина Т.С., Потекаев Н.Н. и др. Клинические исследования, оценка эффективности фототерапии псориаза с использованием метода ультразвукового сканирования. Эксперим. и клин. дерматокосметол., 2005; 5: 7.
52. Hu D., Phan T.T., Cherry G.W. et al. Dermal oedema assessed by high frequency ultrasound in venous leg ulcers. Br J Dermatol 1998 May; 138(5): 815—20.
53. Безуглый А.П., Ахмедова Л.Е., Потекаев Н.Н. и др. Ультразвуковое сканирование кожи в практике врача-дерматокосметолога. Эксперим. и клин. дерматокосметол., 2006; 6: 42—48.
54. Desai T.D., Desai A.D., Horowitz D.C. et al. The use of high-frequency ultrasound in the evaluation of superficial and nodular basal cell carcinomas. Dermatol Surg 2007 Oct; 33(10): 1220—7.
55. Ulrich J., Peterleit S., Gollnick H. Präoperative sonographische Melanomdiagnostik – Vergleich von 7.5 und 20-MHz-Sonographie. Ultraschall Med 1999; 20: 197—200.
56. Hoffmann K., Happe M., Schüller S. et al. Stellenwert der 20-MHz-Sonographie des malignen Melanoms und pigmentierter Läsionen in der Routinediagnostik. Ultraschall Med 1999; 20: 104—9.
57. Abramovits W., Stevenson L.C. Changing paradigms in dermatology:new ways to examine the skin using noninvasive imaging methods. Clin Dermatol 2003; 21: 353—358.
58. Rajadhyaksha M., Gonza'lez S., Zavislan J. et al. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison to histology. J Invest Dermatol 1999; 113: 293—303.
59. Gonzalez S. Confocal Reflectance Microscopy in Dermatology: Promise and Reality of Non-Invasive Diagnosis and Monitoring. Actas Dermosifiliogr 2009; 100 (2): 59—69.
60. Minsky M. Microscopy apparatus. US Patent No. 3013467; 1957.
61. Rajadhyaksha, M., Gonzalez, S. and Zavislan, J.M. Detectability of contrast agents for confocal reflectance imaging of skin and microcirculation. J. Biomed. Opt. 9, 323—331 (2004).
62. Rajadhyaksha M., Zavislan J.M. Confocal laser microscope images tissue in vivo. Laser Focus World. 1997; 33: 119—127.
63. Rajadhyaksha M. Zavislan J.M. Confocal reflectance microscopy of unstained tissue in vivo. Retinoids 1998; 14: 26—30.
64. Rajadhyaksha M., Gonzales S., Zavislan J.M. et al. Video-rate confocal scanning laser microscope for imaging human tissues in vivo. J Invest Dermatol 1999; 38: 1—12.
65. Eichert S., Möhrle M., Breuninger H. et al. Diagnosis of cutaneous tumors with in vivo confocal laser scanning microscopy. JDDG 2010; 8: 400—410.
66. Gerger A., Hofmann-Wellenhof R., Samonigg H. et al. In vivo confocal laser scanning microscopy in the diagnosis of melanocytic skin tumours. Br J Dermatol 2009; 160: 475—81.
67. Guitera P., Pellacani G., Crotty K.A. et al. The Impact of In Vivo Reflectance Confocal Microscopy on the Diagnostic Accuracy of Lentigo Maligna and Equivocal Pigmented and Nonpigmented Macules of the Face. J Invest Dermatol advance online publication, 15 April 2010; doi:10.1038/jid.2010.84.
68. Pellacani G., Longo C., Malveyh J. et al. In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. Arch Dermatol 2008 Dec; 144(12): 1597—608.
69. Ulrich M., Maltusch A., Rius-Diaz F. et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. Dermatol Surg 2008 May; 34(5): 610—9.
70. Ulrich M., Krueger-Corcoran D., Roewert-Huber J. et al. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. Dermatology 2009 (Epub ahead of print).
71. Agero A.L., Busam K.J., Benvenuto-Andrade C. et al. Reflectance confocal microscopy of pigmented basal cell carcinoma. J Am Dermatol 2006 Apr; 54 (4): 638—43.
72. Nori S., Rius-Díaz F., Cuevas J. et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. J Am Acad Dermatol 2004 Dec; 51 (6): 923—30.
73. Ahlgrim-Siess V., Horn M., Koller S. et al. Monitoring efficacy of cryotherapy for superficial basal cell carcinomas with in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. J Dermatol Sci 2009; 53: 60—4.
74. Horn M., Gerger A., Koller S. et al. The use of confocal laser-scanning microscopy in microsurgery for invasive squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2007; 156 (1): 81—84.
75. Gonzalez S., Rajakhayaksha M., Rubinstein G. et al. Characterization of psoriasis in vivo by reflectance confocal microscopy. J Med 1999; 30: 337—356.
76. Astner S., Gonzalez E., Cheung A.C. et al. Non-invasive evaluation of the kinetics of allergic and irritant contact dermatitis. J Invest Dermatol 2005; 124, 351—359.
77. Swindells K., Burnett N., Rius-Diaz F. et al. Reflectance confocal microscopy may differentiate acute allergic and irritant contact dermatitis in vivo. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 220—228.
78. Gonzalez, S., Rajadhyaksha M., Gonzalez-Serva A. et al. Confocal reflectance imaging of folliculitis in vivo. Correlation of confocal imaging to routine histology. J Cut Pathol 1999; 26: 201—205.
79. Goldgeier M., Fox C.A., Muhlbauer J.E. Immediate non-invasive diagnosis of herpes virus by confocal scanning laser microscopy. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 783—785.
80. Hongcharu W., Dwyer P., Gonzalez S. et al. Confirmation of onychomycosis by confocal-microscopy. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 214—216.