

Современные методы неинвазивной диагностики меланомы кожи

Н.П. Малишевская, А.В. Соколова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России
620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

Злокачественные новообразования кожи, включая меланому, постепенно выходят на лидирующие позиции в структуре онкопатологии в России, ряде европейских стран и США. Меланома, составляя не более 4% от всех новообразований кожи, обуславливает до 80% летальности от злокачественных новообразований кожи. В связи с агрессивностью меланомы, в том числе пролиферативной реакцией на любое инвазивное вмешательство, в том числе диагностическое, возникает острая необходимость в надежном неинвазивном методе диагностики, который позволял бы дифференцировать ее от других новообразований кожи и выявлять на ранних стадиях. В данной обзорной статье приведены описания, возможности, преимущества и недостатки неинвазивных методов диагностики меланомы — дерматоскопии, СИАскопии, конфокальной микроскопии. По результатам обзора сделан вывод, что создание диагностического алгоритма, учитывающего индивидуальные клинико-анамнестические данные, результаты обследования неинвазивными методами визуализации, а также лабораторные данные (протеомный анализ, онкомаркеры), позволило бы преодолеть недостатки, свойственные применению каждого отдельного метода, диагностировать меланому на ранних стадиях и, соответственно, индивидуализировать подход к ведению каждого пациента.

Ключевые слова: **злокачественные новообразования кожи, меланома, диагностика, СИАскопия, конфокальная микроскопия, дерматоскопия.**

Контактная информация: orgotdel_2008@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (4): 46—53.

Current methods of non-invasive diagnostics of skin melanoma

N.P. Malishevskaya, A.V. Sokolova

Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology
Shherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russia

Malignant skin neoplasms including melanoma are now occupying the leading positions in the list of cancer pathologies in Russia, a number of European countries and United States. The percentage of melanoma is less than 4% of the total number of skin neoplasms but melanomas account for up to 80% of lethal cases caused by malignant skin neoplasms. Due to the aggressive nature of melanomas including the proliferative reaction to any invasions including diagnostic ones, there is an urgent need in a reliable non-invasive method to differentiate melanomas from other skin neoplasms and diagnose it at an early stage. This review article discloses descriptions, potential, advantages and shortcomings of non-invasive melanoma diagnostics methods: dermatoscopy, SIAscropy and confocal microscopy. Based on the results of the review, the authors made a conclusion that the development of an algorithm of diagnostics taking into account individual clinical and medical history data, results of non-invasive visualization methods and laboratory test results (proteome analysis, tumor markers) would help to overcome the shortcomings of each individual method, diagnose melanomas at early stages and, respectively, personalize the approach to management for each patient.

Key words: **malignant skin neoplasms, melanoma, diagnostics, SIAscropy, confocal microscopy, dermatoscopy.**

Corresponding author: orgotdel_2008@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 4: 46—53.

Актуальность проблемы

■ Злокачественные новообразования кожи (ЗНОК) постепенно выходят на лидирующие позиции в структуре онкопатологии в России, ряде европейских стран и США [1, 2]. В мире ежегодно регистрируется от 2 до 3 миллионов первичных случаев ЗНОК и около 132 тысяч новых случаев меланомы кожи [3]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости меланомой кожи (МК) в мире составляет около 5% (в США — 4%, в России — 3,9%), варьируя от 2,6 до 11,7% [4], и является одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей, кроме рака легкого. При оценке долгосрочных трендов заболеваемости МК можно четко проследить тенденцию по увеличению доли МК среди всех ЗНОК и некоторому снижению удельного веса других ЗНОК.

С 2009 г. ЗНОК, по данным официальной статистики, занимали первое место в структуре онкологической заболеваемости населения РФ, составляя в 2009 г. 13,5%, в 2010 — 14%, а в 2011 — 14,1% [5], что свидетельствует о все возрастающем росте доли ЗНОК в структуре онкозаболеваемости. Среди всех злокачественных новообразований кожи меланома занимает третье место по частоте встречаемости, но при этом МК принадлежит первое место по смертности в данной группе [6]. По данным популяционной статистики, меланома, составляя не более 4% от всех новообразований кожи, обуславливает до 80% летальности от ЗНОК [7].

Своевременность диагностики МК, особенно на ранних стадиях, все еще нельзя признать удовлетворительной, хотя доля больных, выявленных в запущенных стадиях заболевания, постепенно уменьшается. К сожалению, точность клинической диагностики у врачей, не являющихся онкологами, составляет около 37% [8]. При этом признано, что эффективность лечения МК зависит от своевременной диагностики, поэтому специалисты стремятся диагностировать злокачественную меланому на самой ранней стадии. В то же время существует проблема гипердиагностики МК и, как следствие, необоснованные хирургические вмешательства. Это диктует необходимость развития и совершенствования методов неинвазивной диагностики, которые помогут клиницистам в дифференциальном диагнозе МК.

В связи с агрессивностью течения МК, активизацией пролиферативной реакции на любое инвазивное вмешательство возникает острая необходимость в надежном неинвазивном методе диагностики, который позволял бы выявлять ее на ранних стадиях. «Идеальный» метод должен также давать оценку риска и прогноз в каждом конкретном случае и быть применим (воспроизводим) в ежедневной клинической практике, в том числе в условиях амбулаторного приема пациентов.

Поскольку в настоящее время не существует метода, сравнимого по эффективности с инвазивными

(гистопатологическими) методами диагностики, перспективным представляется создание многомодальной системы диагностики, которая, комбинируя клинические данные, различные технологии формирования изображений, компьютерные диагностические системы, позволила бы обнаружить МК на самой ранней стадии [9].

Одним из самых распространенных визуальных методов диагностики ЗНОК является дерматоскопия. Одно только применение дерматоскопии по сравнению с осмотром невооруженным глазом позволяет увеличить чувствительность клинического обследования в плане выявления ЗНОК и предраковых состояний с 54 до 79% [4]. В течение многих лет разными исследовательскими группами проводилась разработка различных диагностических алгоритмов, комбинирующих использование клинических и дерматоскопических методов, для ранней диагностики ЗНОК — тестовые системы «ДОКТОР», ABCD(E), Glasgow, «ФИГАРО», Blink и др. [4, 10—13].

С развитием цифровых технологий к диагностическим алгоритмам добавились методы компьютерной обработки изображений, полученных в ходе дерматоскопии (имидж-анализ) [12], а также различные методы повышения информативности собственно дерматоскопической картины — цифровая дерматоскопия.

Одним из современных дерматоскопических методов является СИАскопия — метод спектрофотометрического мультиспектрального интрадермального сканирования, позволяющий получить изображения распределения в толще эпидермиса и дермы поглощающих свет хроматофоров (гемоглобина, коллагена, меланина) [14]. Получаемые изображения дают ценную информацию о наличии и распределении меланина и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм, что при применении соответствующих программно-аппаратных алгоритмов позволяет достичь высокой чувствительности и специфичности в диагностике и дифференциальной диагностике МК [15]. Была также предложена методика бесконтактной СИАскопии [16], которая позволяет без потери точности метода избежать прямого контакта с кожей и проводить мониторинг новообразований кожи.

Принцип метода СИАскопии основан на взаимодействии лучей света со структурами кожи. Использование нескольких пучков фокусированного света с разной длиной волны позволяет оценить, как каждый из них взаимодействует с разными структурами кожи. В связи с тем, что кожа имеет известное многослойное строение, а также тем, что вышеописанные хроматофоры обладают стабильными спектральными характеристиками, стало возможным создание моделей, которыми описывается поведение пучка с определенной длиной волны внутри кожи [14]. В свою очередь, программно-аппаратный комплекс СИАскопа с при-

менением спектрофотометрического анализа (рис. 1) позволяет строить модели распределения каждого из хромофоров в коже и получать двумерные изображения, характеризующие распределение меланина, гемоглобина и коллагена в роговом слое, эпидермисе и дерме на глубине до 2 мм.

Метод СИАскопии позволяет собрать теоретическую базу для предсказания структуры кожи по спектрофотометрической картине. Калиброванные соответствующим образом цифровые фотографии, полученные в красной, зеленой, голубой и инфракрасной частях спектра, анализируются на предмет распределения разных хромофоров в плоскости (по поверхности кожи), а также косвенно оцениваются

их взаимное расположение (например, наличие меланина в дерме или эпидермисе). На основании распределения меланина возможно построение картин пигментных кожных образований (включая меланокитарные опухоли), дефекты в распределении коллагена позволяют выявлять очаги акантоза, а по распределению гемоглобина можно косвенно судить о капиллярной сети и ее дефектах. При этом следует подчеркнуть, что СИАскопия не является прямым методом дерматоскопии. Для получения каждого СИАскана создаются сотни моделей различных комбинаций взаимного расположения и концентрации гемоглобина, меланина, коллагена и глубокого дермального меланина. Каждая такая модель представляет картину

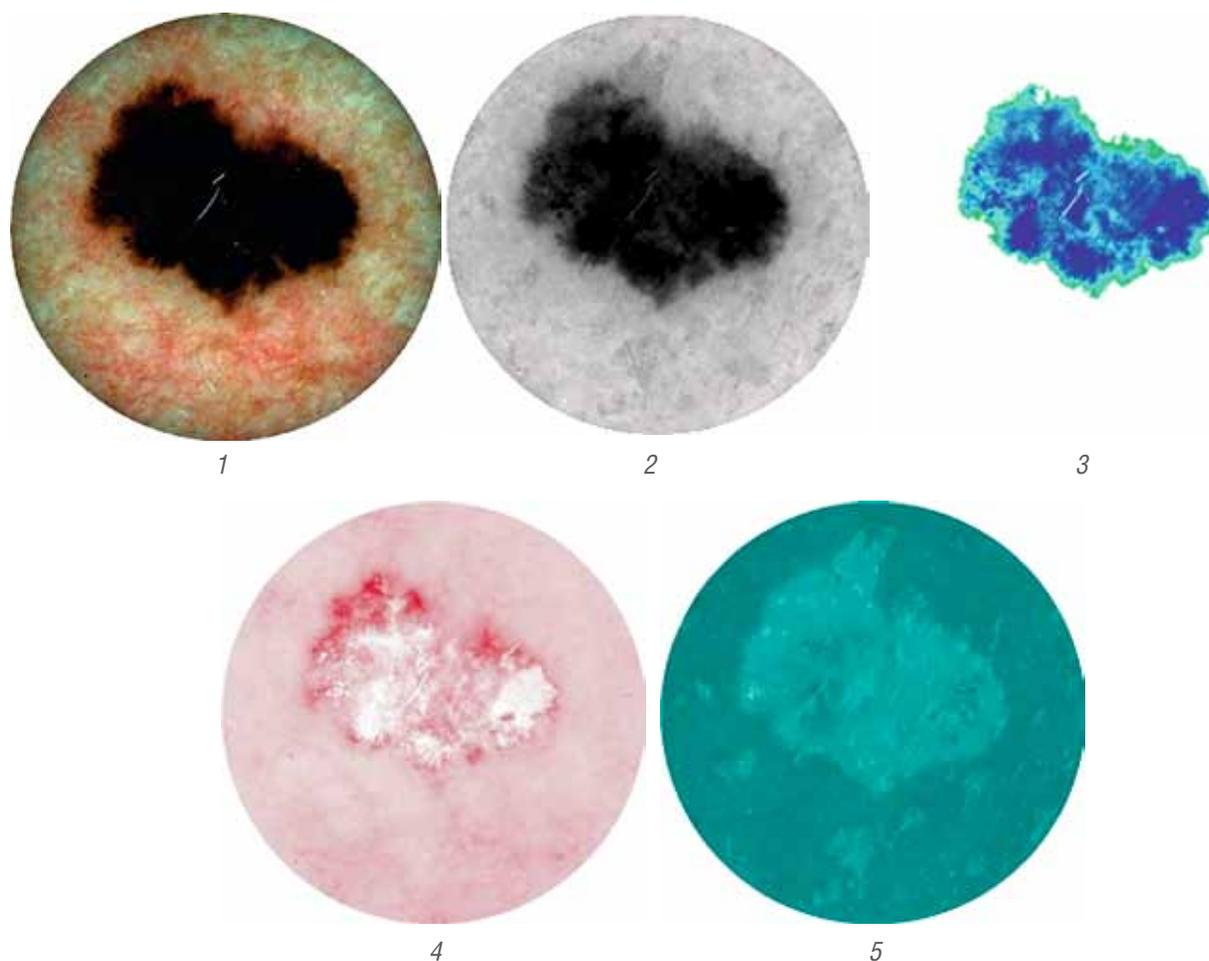


Рис. 1. СИАграммы поверхностно распространяющейся меланомы кожи спины. Изображения представляют собой дерматоскопическую картину (1), общего меланина (2), распределение интрадермального меланина (3), кровеносных сосудов (гемоглобина) (4) и коллагена (5) (собственные данные)

того, как камера СИАскопа реагирует на ту или иную комбинацию хроматофоров. СИАскан, таким образом, является точечной цифровой картой кожи, где каждая точка изображения представляет собой результат поглощения и отражения пучка света определенной комбинацией хроматофоров. На эту карту накладывается модель для расшифровки, что позволяет получить из одной цифровой карты несколько изображений, представляющих собой модель распределения того или иного хроматофора в коже (рис. 2).

Несмотря на то что метод СИАскопии был разработан более 10 лет назад, он не получал широкого

распространения в связи с тем, что первоначальные диагностические алгоритмы были разработаны на узкоспециализированной популяции пациентов со ЗНОК, наблюдаемых дерматологами и онкологами. Попытки их использования в более широких, популяционных условиях приводили к недостаточно высокой специфичности метода при крайне высокой чувствительности [17]. В последние годы наступило понимание того, что при использовании в условиях более разнородной популяции пациентов (общая врачебная практика, общий дерматологический, косметологический прием) исходный алгоритм для

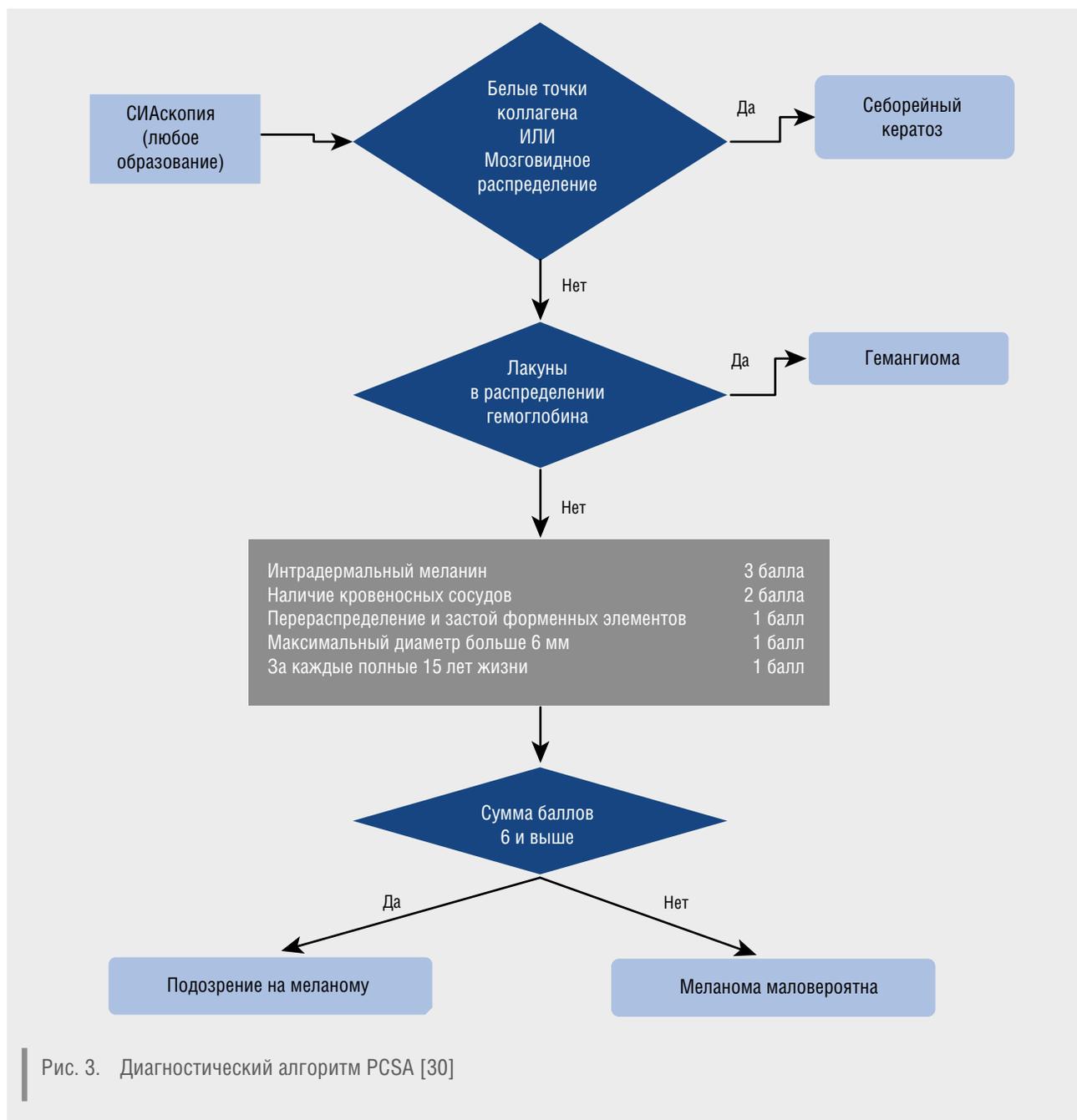
	Дерматофиброма	Гемангиома	Невус	Меланома	Базалиома
Цветное изображение					
Общий меланин					
Дермальный меланин					
Гемоглобин					
Коллаген					

Рис. 2. СИАграммы при различных опухолях кожи (собственные данные)

СИАскопии, предложенный в 2002 году, работал недостаточно эффективно в связи с большой распространенностью себорейного кератоза, гемангиом и других немеланоцитарных новообразований кожи в общей популяции [18]. Разработка и внедрение алгоритма Primary Care Scoring Algorithm (PCSA) показали, что с учетом особенностей общей популяции у СИАскопии есть большое будущее в качестве скринингового метода в дифференциальной диагно-

стике опухолей кожи и раннем выявлении меланом [19]. Схема диагностического алгоритма PCSA представлена на рис. 3.

К сожалению, в настоящее время существуют лишь единичные исследования и публикации на тему СИАскопии, что определяет актуальность дальнейшего изучения и практического применения метода в дерматоонкологии, в том числе в сочетании с другими диагностическими методами и алгоритмами.



Конфокальная микроскопия в диагностике меланомы

В последние годы одним из методов неинвазивного обследования кожи стала конфокальная микроскопия (КМ). В условиях *in vivo* КМ отображает в реальном времени микроанатомические кожные структуры. В сочетании с клиническим методом и дерматоскопией КМ становится ценным дополнительным инструментом для неинвазивной диагностики опухолей кожи [20].

Конфокальная микроскопия позволяет получить изображение эпидермиса и поверхностной части дермы. Как и дерматоскопия, КМ за счет получения изображения в горизонтальной плоскости дает возможность оценить патологические изменения тканей кожи. При конфокальной микроскопии контрастное изображение получается за счет различий в индексе преломления лазерного луча органеллами и другими клеточными микроструктурами, которые выглядят более светлыми на фоне подлежащих структур [21].

Конфокальная микроскопия — многообещающий практический инструмент для диагностики и мониторинга пигментированных и непигментированных новообразований кожи [22]. КМ показывает горизонтальные слои кожи с максимальной глубиной 350 микрон. Очень важным представляется тот факт, что разрешение, которое дает КМ при изучении кожи, вполне сравнимо с таковым при гистологическом исследовании — латеральное разрешение составляет менее 1 мкм, а вертикальное — от 3 до 5 мкм [23].

Принимая во внимание все исследования по КМ, касающиеся диагностической точности при меланоцитарных новообразованиях кожи (в том числе МК), чувствительность и специфичность метода составляет прибли-

зительно 90 и 86% соответственно [21, 24, 25]. КМ может использоваться не только для диагностики, но и для выбора места биопсии, оценки границы новообразования перед хирургическим лечением, а также контроля за ответом на консервативные методы лечения [26].

Метод конфокальной микроскопии имеет высокую диагностическую точность, что позволяет оперировать практически теми же особенностями структуры ткани, как и при гистологическом исследовании. Так, в 2007 году [25] было проведено масштабное исследование особенностей КМ при меланоме и меланоцитарных невусах, определившее три главных компонента при анализе изображений, которые позволяют провести дифференциальную диагностику: структура эпидермиса, особенность области эпидермально-дермального сочленения и состояние верхних слоев дермы. При КМ пигментированных новообразований кожи сосочки с нечетко отграниченными контурами встречались в 90% случаев меланом и только лишь у 41% невусов, средняя или выраженная атипия встречалась у 73% меланом и 27% невусов. Клетки новообразований кожи, распределенные в листовидные структуры, и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя были высокоспецифичным признаком для меланомы, но имели низкий критерий чувствительности. Было подтверждено, что наличие неупорядоченных структур в эпидермисе является высокоспецифичным для меланомы [21], в то время как при невусах встречается упорядоченная структура типа «медовых сот» или «бульжной мостовой». Одним из самых значимых диагностических показателей, отличающих меланому от невусов, было наличие педжетоидных клеток. Если в изучаемой области присутствовали такие клетки,

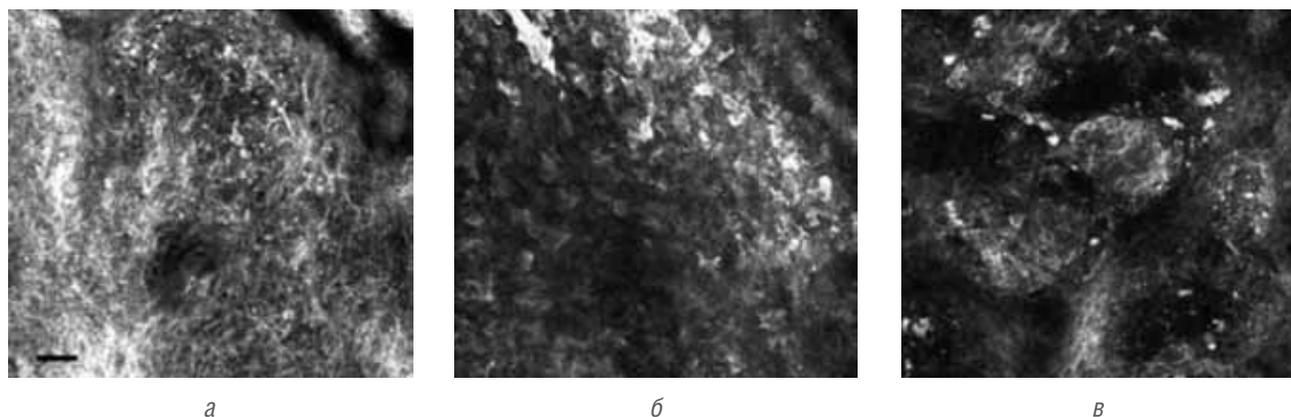


Рис. 4. Особенности конфокальной микроскопии при меланоме: *а* — нарушение структуры эпидермиса с неравномерным распределением ярких зернистых частиц и педжетоидных клеток; *б* — атипичные клетки в листовидных структурах в дермо-эпидермальном сочленении; *в* — негомогенные «гнезда», образованные агрегатами клеток с разной плотностью [36]

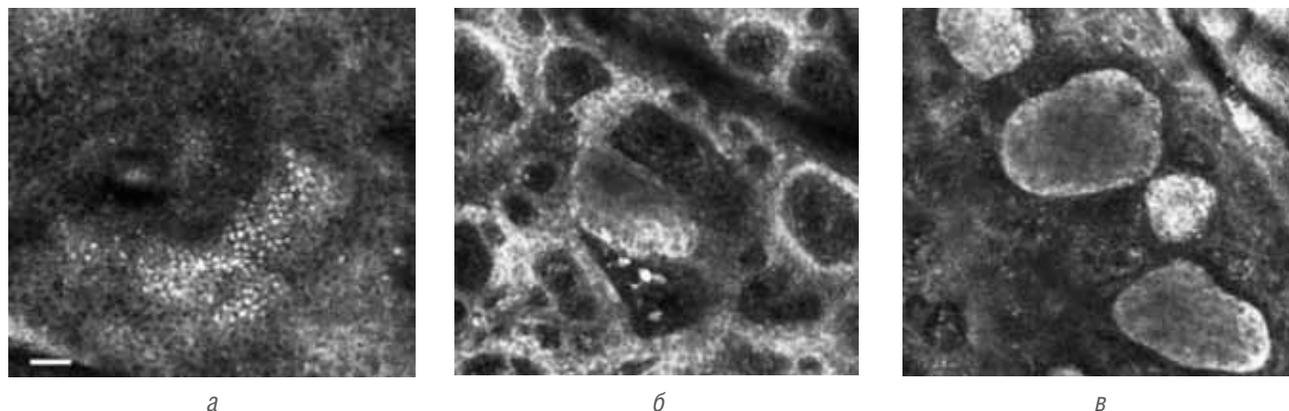


Рис. 5. Особенности конфокальной микроскопии при невусах: *а* — регулярная структура «медовых сот» или «булыжной мостовой»; *б* — регулярные «гнезда» клеток в эпидермально-дермальном сочленении; *в* — «гнезда» с постоянной плотностью в дерме [36]

риск злокачественности новообразования возрастал в 15 раз [25]. Было выявлено, что при меланоме нарушалась структура эпидермо-дермального сочленения, где выявлялись бесформенные клетки, распределенные в виде листовидноподобных структур, в то время как при невусах эпидермо-дермальное сочленение было структурировано. Наличие «гнезд» с четкой структурой в соединительном слое и эпидермисе отличали невусы от меланом, хотя специфичность последнего наблюдения не очень высока. Вышеуказанные отличия представлены на рис. 4, 5. Обращает на себя внимание то, что в силу большой степени соответствия гистологической и КМ-картины последняя представляет собой крайне ценный (особенно для меланомы) неинвазивный метод определения границ новообразования для уточнения места последующей биопсии и/или хирургического иссечения [26].

Существуют также методы компьютерного автоматизированного анализа изображений, полученных при конфокальной микроскопии, что сближает этот метод с методом СИАскопии и позволяет еще больше повысить его точность и объективность [27]. Использование компьютерного алгоритма, который автоматически анализирует глубину наиболее поверхностно расположенных пигментных очагов, позволяет использовать КМ для сверхранней диагностики поверхностно распространяющейся меланомы — клинической формы с самой высокой смертностью, достигающей 14% от

всех выявленных случаев, может оказать значительный эффект на медико-экономические последствия и смертность от этой формы меланомы [28].

Заключение

В настоящее время разработано несколько подходов к неинвазивной диагностике меланомы кожи, включая методы визуализации и лабораторные методы. Каждый из них имеет определенную нишу для своего применения, но на текущий момент ни один из методов не сопоставим по диагностической эффективности с патоморфологическим исследованием. Последнее является инвазивной процедурой, проведение которой, с учетом агрессивности клинического течения меланомы, не всегда оправданно.

Решение проблемы неинвазивной диагностики МК возможно с применением комплексного подхода, реализация которого стала возможной с внедрением технологий компьютерной обработки информации в повседневную практику. Создание диагностического алгоритма, учитывающего клинико-анамнестические данные, данные визуализации (цифровой дерматоскопии, СИАскопии, конфокальной микроскопии), позволило бы преодолеть недостатки, свойственные применению каждого отдельного метода, диагностировать меланому кожи на ранних стадиях и, соответственно, индивидуализировать подход к ведению каждого пациента. ■

Литература

- Starinsky V.V., Gretsova O.P., Petrova G.V. The system of the Federal register cancer patients. Russian oncological journal: journal of Science and practice. 2011; 6: 40—42. [Старинский В.В., Грецова О.П., Петрова Г.В. Система Федерального регистра онкологических больных. Российский онкологический журнал: Научно-практический журнал. 2011; 6: 40—42.]
- Stern R.S. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. Arch Dermatol. 2010; 3(146): 279—82.
- World Healthcare Organization. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme. <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html> (visited on 09-Aug-2013).
- Gelfond M.L. Differential diagnosis of skin tumors in dermatological and cosmetological practice. Practical Oncology. 2012; 13(2): 69—79. [Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов. Практическая онкология. 2012; 13(2): 69—79.]
- Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova V. Moscow: FGBU MNI OI P.A. Gertsena, Ministry of health of Russia; 2013; 289. [Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2013; 289.]
- Chinem V.P. Miot H.A. Epidemiology of basal cell carcinoma. An Bras Dermatol. 2011; 86(2): 292—305.
- Имянитов Е. Н. Epidemiology and biology of skin tumors. Practical Oncology. 2012; 13(2): 61—68. [Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей кожи. Практическая онкология. 2012; 13(2): 61—68.]
- Mar V., Roberts H., Wolf R., English D.R., Kelly J.W. Nodular melanoma: A distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. J Am Acad Dermatol. 2013; 68(4): 568—575.
- Psaty E.L., Halpern A.C. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. Clin Dermatol. 2009; 27(1): 35—45.
- Johr R.H. Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms—the ABCD rule of dermoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist. Clin Dermatol. 2002; 20(3): 240—247.
- Rager E.L., Bridgeford E.P., Ollila D.W. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. Am Fam Physician. 2005; 72(2): 269—276.
- Sokolov D.V., Demidov L.V., Belishiva T.S., Potekaev N.N., Virogtsov G.N., Kuzmin S.G. and other. History of the development of the method of surface epiluminescence microscopy (dermoscopy) skin. Clinical dermatology and venereology. 2009; 1: 11—14. [Соколов Д.В., Демидов Л.В., Белишева Т.С., Потеев Н.Н., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г. и др. История развития метода поверхностной эпилуминесцентной микроскопии (дерматоскопии) кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2009; 1: 11—14.]
- Bourne P., Rosendahl C., Keir J., Cameron A. BLINCK-A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermoscopy findings. Dermatol Pract Concept. 2012; 2(2): 202a12.
- Moncrieff M., Cotton S., Claridge E., Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. Br J Dermatol. 2002; 146(3): 448—57.
- Hunter J.E. Triaging suspicious pigmented skin lesions in primary care using the SIAscope. MD Thesis, University of Cambridge, 2008.
- Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol. 2008; 159(3): 669-676.
- Terstappen K., Larkö O., Wennberg A.-M. Pigmented basal cell carcinoma — Comparing the diagnostic methods of SIAscopy and dermoscopy. Acta Dermato-Venereologica. 2007; 87: 238—242.
- Glud M., Gniadecki R., Drzewiecki K.T. Spectrophotometric intracutaneous analysis versus dermoscopy for the diagnosis of pigmented skin lesions: prospective, double-blind study in a secondary reference centre. Melanoma Res. 2009; 19(3): 176—179.
- Emery J.D., Walter F.M., Morris P.C., Humphrys E., Hall P.N. et al. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: randomised controlled trial. BMJ 2012; 345: e4110.
- Eichert S., Mohrle M., Breuninger H., Rocken M., Garbe C., Bauer J. Diagnosis of cutaneous tumors with in vivo confocal laser scanning microscopy. J Dtsch Dermatol Ges. 2010; 8(6): 400—410.
- Gonzalez S., Gilaberte-Calzada Y. In vivo reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology. International Journal of Cosmetic Science. 2008; 30(1): 1—17.
- Ahlgrimm-Siess V., Hofmann-Wellenhof R., Cao T., Oliviero M., Scope A., Rabinovitz H.S. Reflectance confocal microscopy in the daily practice. Semin Cutan Med Surg. 2009; 28(3): 180—189.
- Rajadhyaksha M., Grossman M., Esterowitz D., Webb R.H., Anderson R.R. In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy of Human Skin: Melanin Provides Strong Contrast. J Invest Dermatol. 1995; 104(6): 946—52.
- Langley R.G., Walsh N., Sutherland A.E., Propperova I., Delaney L., Morris S.F., Gallant C. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. Dermatology. 2007; 215(4): 365—72.
- Pellacani G., Guitera P., Longo C., Avramidis M., Seidenari S., Menzies S. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. J Invest Dermatol. 2007; 127(12): 2759—65.
- Curriel-Lewandrowski C., Williams C.M., Swindells K.J., Tahan S.R., Astner S., Frankenthaler R.A., González S. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches. Arch Dermatol. 2004; 140(9): 1127—32.
- Hofmann-Wellenhof R., Wurm E.M., Ahlgrimm-Siess V., Richtig E., Koller S., Smolle J., Gerger A. Reflectance confocal microscopy—state-of-art and research overview. Semin Cutan Med Surg. 2009; 28(3):172—9.
- Gareau D., Hennessy R., Wan E., Pellacani G., Jacques S.L. Automated detection of malignant features in confocal microscopy on superficial spreading melanoma versus nevi. J Biomed Opt. 2010 15(6): 061713.

об авторах:

Н.П. Малишевская — д.м.н., профессор, зав. организационно-методическим отделом ФГБУ «УрНИИДВиИ» Минздрава России, Екатеринбург

А.В. Соколова — к.м.н., главный врач косметологической клиники «Баден-Баден Премиум», Екатеринбург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье