

Меланоцитарные невусы у больных псориазом: результаты исследования с использованием метода дерматоскопии

И.Г. Сергеева¹, Ю.М. Креницына^{1,2}, В.В. Онипченко³, Н.Г. Макарова¹

¹ ФГБУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Министерства образования и науки России

630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

² ФГБУ НИИ Региональной патологии и патоморфологии СО РАМН

630117, Новосибирск, ул. Акад. Тимакова, д. 2

³ ГБУЗ Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер

630027, Новосибирск, ул. Объединения, д. 35

Обследование 32 пациентов с псориазом показало, что невусы диаметром более 5 мм встречаются у 68,8% больных, из которых 36% имеют ятрогенные факторы риска развития меланомы (лечение метотрексатом, применение фототерапии), 50% — анамнестические (ожоги до пузырей в возрастной период до 18 лет), 4,5% — наследственные (меланома у родственников). При проведении модельного анализа *Pehamberger* критериям диспластического невуса соответствовало 32,4% невусов.

Ключевые слова: **меланоцитарные невусы, диспластические невусы, псориаз, дерматоскопия, дерматоскопические правила ABC, ABCD, модельный анализ Pehamberger.**

Контактная информация: mojmaj@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (1): 38—43.

Melanocytic nevi in psoriasis patients: results of a study with the use of dermatoscopy

I.G. Sergeyeva¹, Yu.M. Krinitsyna^{1,2}, V.V. Onipchenko³, N.G. Makarova¹

¹ Novosibirsk State University

Pirogova street 2, 630090, Novosibirsk-90, Russia

² Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology, Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences

Akad. Timakova street 2, 630117, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk Regional Dermatovenerology Dispensary

Obyedineniya street 35, 630027, Novosibirsk, Russia

According to the results of a study that involved 32 psoriatic patients, nevi with the diameter exceeding 5 mm are found in 68.8% of patients including 36% of patients with iatrogenic melanoma development risk factors (treatment with methotrexate and phototherapy), 50% of patients with anamnestic (burn injuries including vesication at the age below 18) and 4.5% of patients with inherited risk factors (melanoma in their relatives). As many as 32.4% of the nevi met the dysplastic nevi criteria in the course of the *Pehamberger* model analysis.

Key words: **Melanocytic nevi, dysplastic nevi, psoriasis, dermatoscopy, dermatoscopic rules ABC, ABCD, Pehamberger model analysis.**

Corresponding author: mojmaj@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 1: 38—43.

■ Вопрос о развитии новообразований у пациентов с псориазом рассматривается в отношении опухолей как кожных покровов, так и внутренних органов, при этом возможной причиной повышенного риска ряда онкологических заболеваний у данной группы пациентов являются не только особенности состояния организма, но и проводимая терапия. Так, в популяционном когортном исследовании в Тайване было показано, что псориаз увеличивает риск возникновения рака мочевого пузыря и кожи, особенно у лиц мужского пола и молодого возраста [1]. В подобном исследовании популяции Швеции было показано, что у больных псориазом выше риск заболеваемости злокачественными новообразованиями, такими как рак полости рта и глотки, печени, поджелудочной железы, легких, кожи, молочной железы, вульвы, полового члена, мочевого пузыря и почек [2].

С другой стороны, было замечено, что больные псориазом имеют меньше пигментных невусов на теле. Это связывают с ингибирующим влиянием провоспалительного пула цитокинов на меланогенез, рост и эволюцию меланоцитов, обладающим протективным действием в отношении злокачественных новообразований кожи [3]. С этим согласуются данные о снижении риска развития меланомы кожи у пациентов с псориазом [2].

На сегодняшний день опухоли кожи занимают значительное место в структуре онкологической патологии [4], особенно большое внимание уделяется меланоме и ее ранней диагностике. В этом аспекте важно отметить, что пациенты с псориазом имеют дополнительные факторы риска развития меланомы в виде применения ряда терапевтических воздействий с мощным иммунодепрессивным и противовоспалительным эффектом (фототерапия, метотрексат, биологические агенты — анти-ФНО α , ингибиторы ИЛ-12 и ИЛ-23) [5—10].

Канцерогенное действие ПУВА-терапии было показано в ряде исследований (1975—2001 гг.) с охватом 1380 пациентов с псориазом, у 23 из них было диагностировано 26 случаев инвазивной меланомы и меланомы *in situ*. Также было установлено, что риск возникновения меланомы кожи возрастал с увеличением числа проведенных сеансов ПУВА-терапии (250 и более) [11, 12]. Применение метотрексата и циклоспорина А увеличивает риск развития меланокитарного и немеланокитарного рака, особенно после ПУВА-терапии [10]. Описаны случаи возникновения плоскоклеточного рака кожи у пациентов с псориазом, получавших устекинумаб [13]. Таким образом, противовоспалительная терапия биологическими агентами и метотрексатом сдвигает цитокиновый баланс в сторону противовоспалительных цитокинов, уменьшая протективную роль провоспалительных цитокинов, и, предположительно, тем самым увеличивает риск возникновения злокачественных новообразований кожи.

Дерматоскопия как метод ранней диагностики изменений в невусе позволяет своевременно выявить злокачественные новообразования кожи [15]. В соответствии с приказом 151н от 16.03.2010 г. Министерства здравоохранения и социального развития РФ дерматоскоп входит в стандарты оснащения кабинета дерматовенеролога. Для правильной оценки результатов дерматоскопии необходима интерпретация картины невуса, которая включает в себя совокупность клинических и дерматоскопических характеристик.

Целью исследования стало выявление клинических и дерматоскопических особенностей невусов диаметром более 5 мм у больных псориазом.

Материал и методы

Для формирования группы наблюдения было обследовано 32 пациента (21 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 18 до 68 лет, страдающих псориазом. Проводили анкетированный опрос, базовую клиническую фотометрию, определение типа кожи, дерматоскопию пигментных образований, дерматоскопическую оценку невусов по шкале ABCD и ABC, модельный анализ по Rehamberger.

На первом этапе исследования всем пациентам было проведено анкетирование, полный клинический осмотр с дерматоскопией всех пигментных образований. Опрос проводили на основе анкеты участника Дня диагностики меланомы. Полный клинический осмотр включал обследование кожных покровов и базовую клиническую цифровую фотометрию в стандартных позициях, определение типа кожи по классификации Фитцпатрика. Дерматоскопию пигментных образований проводили дерматоскопом HEINE MINI 3000 10X с иммерсией 70% этиловым спиртом с последующей фотофиксацией.

Из 32 больных псориазом у 22 были обнаружены меланокитарные невусы диаметром 5 мм и более (всего 68 невусов). Для пациентов с данными образованиями дополнительно проводили дерматоскопическую оценку невусов по шкале ABCD и ABC, модельный анализ по Rehamberger.

Статистическую обработку данных выполняли согласно анализу качественных признаков (ошибка выборочного среднего).

Результаты

При проведении анкетированного опроса был выявлен ряд факторов риска развития меланомы. Ассоциированные с повышенным риском развития меланомы 1-й и 2-й фототипы кожи обнаружены у 1 ($4,5 \pm 4,4\%$) и 16 ($72,7 \pm 9,5\%$) пациентов соответственно, 3-й фототип кожи имели 5 ($22,7 \pm 8\%$) человек. Кроме того, солнечные ожоги с образованием пузырей в возрасте до 18 лет, повышающие частоту развития меланомы, отмечены у 11 ($50,0 \pm 10,7\%$) больных. Пребывание в условиях более высокой ин-

соляции, по сравнению с Новосибирском, в течение более года в возрасте до 18 лет отмечалось только у 2 ($9,1 \pm 6,1\%$) пациентов. В настоящее время часто бывают на открытом воздухе (в связи с работой или хобби) 6 ($27,3 \pm 9,5\%$) человек. Отмечено, что 13 ($59,1 \pm 10,5\%$) обследованных с крупными невусами пребывают в условиях высокой солнечной активности более 2 нед. в год, кроме этого, 5 ($22,7 \pm 8,9\%$) больных посещают солярий.

Особое внимание уделяли отношению пациентов к использованию фотозащитных средств в период пребывания на солнце. Так, во время пребывания на открытом воздухе более часа фотозащитными средствами пользовался только 1 ($4,5 \pm 4,4\%$) человек, а во время активной инсоляции — лишь 2 ($9,1 \pm 6,1\%$) обследованных. При этом пациент применял средства с невысокой степенью защиты (SPF 30 и менее).

Половина пациентов ($50 \pm 10,7\%$) считали, что они имеют большое количество невусов, 5 ($22,7 \pm 9,5\%$) отмечали изменение характера невусов в течение жизни. Несмотря на это, никто из них не обращался для обследования невусов в прошлом. Анамнез по меланоме был отягощен у 1 ($4,5 \pm 4,4\%$) пациента.

Кроме этого, пациенты с псориазом имели дополнительные факторы риска развития меланомы — лечение метотрексатом, применение фототерапии (ПУВА и узкополосная 311 нм).

Узкополосную фототерапию 311 нм получали 9 ($27,3 \pm 9,5\%$) больных, ПУВА терапию — 3 ($9,1 \pm 6,1\%$) пациента. Лечение метотрексатом получали 3 ($9,1 \pm 6,1\%$) больных. Некоторые пациенты получали несколько видов лечения. Таким образом, 12 ($36,4 \pm 10,3\%$) больных псориазом имели дополнительные факторы риска развития меланомы.

Клиническая характеристика обследованных пациентов

При клиническом осмотре оценивали локализацию невусов, размер и их число у каждого пациента.

Для 68 невусов более 5 мм в диаметре преимущественной локализацией была спина — 28 ($41,2 \pm 10\%$) (рис. 1). Вторыми по частоте расположения были: область грудной клетки и молочных желез — 12 ($17,6 \pm 8,1\%$), плечи — 10 ($14,7 \pm 7,5\%$), область живота — 9 ($13,2 \pm 7,2\%$). Реже невусы располагались на коже бедер — 3 ($4,4 \pm 4,3\%$), голени — 3 ($4,4 \pm 4,3\%$), лица — 2 ($2,9 \pm 2,8\%$), предплечья — 1 невус ($1,6 \pm 1,5\%$).

Из 22 больных 10 ($45,5 \pm 10,6\%$) имели один крупный невус, 6 ($27,3 \pm 9,5\%$) — два невуса и 6 ($27,2 \pm 9,5\%$) — три невуса и более.

Большинство невусов имели диаметр 5—7 мм — 53 ($77,9 \pm 8,8\%$), 8—9 мм — 9 ($13,2 \pm 7,2\%$), 10 мм и более — 6 ($8,9 \pm 6,1\%$). Наибольший диаметр невуса в данной группе составил 13 мм (рис. 2).



Рис. 1. Область спины как наиболее частая локализация невусов диаметром 5 мм и более у пациентов с псориазом



Рис. 2. Приобретенный пигментный невус (диаметр 13 мм) у пациента с псориазом

Дерматоскопическая характеристика. Дерматоскопическую картину невусов оценивали согласно правилам ABC, ABCD и модельному анализу Pehamberger.

Оценка по ABCD включала следующие критерии: асимметричность, границы, цвет, дерматоскопические признаки.

Асимметричность невусов оценивали по трем параметрам — цвет, структура и граница. Большин-

ство рассматриваемых невусов — 52 ($76,5 \pm 5,1\%$) — являлись симметричными по цвету, также 16 ($23,5 \pm 5,1\%$) образований характеризовались моноаксиальной симметрией по цвету. Симметричных по структуре образований было выявлено 49 ($72,1 \pm 5,4\%$), симметричных по одной оси — 15 ($22,1 \pm 5,0\%$), асимметричных — 4 ($5,8 \pm 2,8\%$).

Оценка симметричности границ невусов показала преобладание симметричных вариантов в 47 ($69,1 \pm 5,6\%$) случаях, симметричных по одной оси — в 13 ($19,1 \pm 4,8\%$), асимметричных — в 8 ($11,8 \pm 3,9\%$).

Границы. Ни в одном исследуемом невусе не было обнаружено резкого обрыва пигментации на границе образования.

При оценке цвета определяли следующие варианты: белый, красный, бежевый и коричневый. Не было образований с наличием сине-черного или черного цвета. Полихромия (три цвета) наблюдали в 5 ($7,3 \pm 3,2\%$) невусах, два цвета имели 56 ($82,4 \pm 4,6\%$) невусов, один цвет — 7 ($10,3 \pm 3,7\%$) образований (рис. 3).

При оценке дерматоскопических признаков пигментная сеть была обнаружена во всех исследуемых невусах.

Типичная пигментная сеть, представляющая собой расположение пигмента в виде тонкой сети правильной формы, с округлыми ячейками, равномерно истончающимися к периферии, была обнаружена в 46 ($67,6 \pm 5,7\%$) случаях.

Атипичная, или нерегулярная, пигментная сеть имеет изменение ретикулярного рисунка, выраженное в нарушении его равномерности и правильности, утолщении и гиперпигментации перемычек сети, наличии участков в виде обрывков сети, нерегулярности формы и размеров ячеек. Атипичную сеть выявили в 22 ($32,3 \pm 5,7\%$) случаях.

Бесструктурные зоны, представляющие собой участки светло-коричневой или розовой пигментации, лишенные структуры без четких границ, выявлены в 29 ($42,6 \pm 6,0\%$) случаях. Бесструктурные области имели меньшую, чем другие, степень интенсивности окрашивания, перемежались или сочетались с областями, где присутствовали пигментная сеть или глобулы.

Другим частым дерматоскопическим признаком были глобулы — шаровидные темно-коричневые или светло-коричневые структуры округлой или овальной формы, одинаковых размеров, равномерно распределенные в образовании. Глобулы были выявлены в 47 ($69,1 \pm 5,6\%$) невусах. Часто наблюдали сочетание сеть — глобулы.

Реже в образованиях присутствовали псевдоподии, представляющие собой линейные структуры различной толщины, светло- и темно-коричневые, идущие в радиальном направлении от центра образования к периферии, заканчивающиеся закруглением, такие участки были обнаружены в 4 ($5,9 \pm 2,9\%$) невусах и носили очаговый характер.

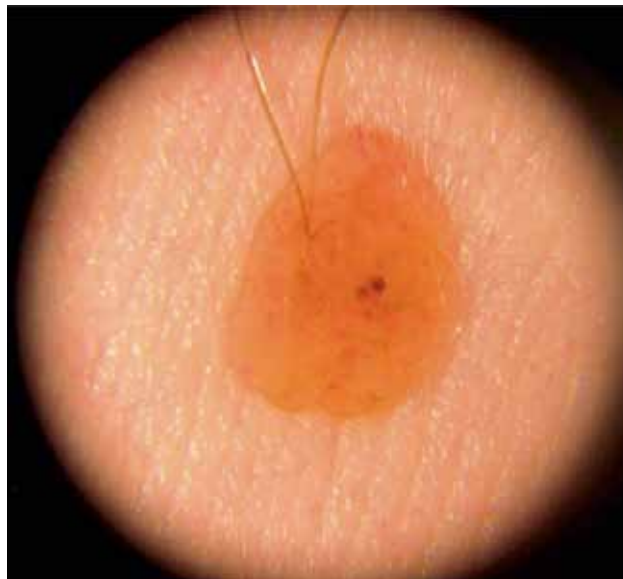


Рис. 3. Дерматоскопическое изображение смешанного невуса с полихромией (бежевый, коричневый и красный цвета) у пациента с псориазом

Также редко присутствовали пятна — обширные, лишенные структуры участки темной, темно-коричневой пигментации, располагающиеся в центре образования и плавно переходящие в более светлые, структурированные области. Такие структуры обнаружены в 3 ($4,4 \pm 2,5\%$) невусах.

Два дерматоскопических признака имели 42 ($61,8 \pm 5,7\%$) невуса, три признака — 19 ($27,9 \pm 5,4\%$), один признак — 6 ($8,8 \pm 3,4\%$). Только в 1 ($1,5 \pm 1,4\%$) невусе обнаружили четыре дерматоскопических признака. Наиболее часто наблюдали сочетание сети и бесструктурных зон или глобул.

При применении дерматоскопического правила ABCD рассчитывали общий диагностический индекс, величина которого менее 4,75 соответствует доброкачественному образованию, от 4,75 до 5,45 — потенциально злокачественному образованию, более 5,45 — злокачественному образованию. Нами были получены значения от 1 до 4,6 балла для 62 ($91,2 \pm 3,4\%$) невусов, 5,1 балла для 4 ($5,9 \pm 2,9\%$) невусов, 5,6 балла для 2 ($2,9 \pm 2,0\%$) невусов.

Также проведена оценка образований по алгоритму ABC, включающему параметры асимметрии, границы, цвета, дерматоскопических признаков и эволюции образования. Оценка 4 балла и более соответствует злокачественному образованию.

В 66 ($97,1 \pm 2,0\%$) случаях оценка невусов по ABC составила 3 балла и менее, что указывало на доброкачественность образования. Два ($2,9 \pm 2,0\%$) невуса

имели оценку 4 балла, что соответствовало злокачественному образованию. Из них только один невус был диагностирован как злокачественное образование по обоим дерматоскопическим правилам.

По модельному анализу Rehamburger приобретенные невусы более 5 мм в диаметре соответствовали:

- критериям пограничного невуса с типичной равномерной пигментной сетью — 5 ($7,4 \pm 3,2\%$) образований;
- критериям смешанного невуса, проявляющегося ретикулярно/гранулярной моделью с типичной равномерной пигментной сетью и гипопигментацией, — 36 ($52,9 \pm 6,1\%$) невусов;
- критериям дермального невуса с типичным расположением точек/гранул, гипопигментацией, сосудами в виде клубочков — 5 ($7,4 \pm 3,2\%$) невусов;
- критериям диспластического невуса, проявляющегося ретикулярно/гранулярной моделью с типичной или атипичной пигментной сетью, равномерным или неравномерным распределением точек/гранул, равномерными полосами и кляксами и диффузной гипопигментацией, — 22 ($32,4 \pm 5,7\%$) образования (рис. 4).

Выводы

1. Невусы более 5 мм в диаметре встречаются у 68,8% пациентов с псориазом, из этих пациентов 36% имеют ятрогенные факторы риска развития меланомы, 50% — анамнестические (ожоги до пузырей в возрастной период до 18 лет), 4,5% — наследственные.

2. При оценке по дерматоскопическим правилам ABCD или ABC 2,9% невусов более 5 мм в диаметре у больных псориазом соответствовали критериям злокачественного образования.

3. При проведении модельного анализа Rehamburger критериям диспластического невуса соответствовали 32,4% невусов.

4. Пациенты с псориазом не уделяют внимания профилактике меланомы (не обращались на профи-



Рис. 4. Диспластический невус у больного псориазом (дерматоскопическая картина)

лактические осмотры и не удаляли невусы в анамнезе), при этом 50% больных считали, что имеют большое количество невусов на коже.

5. Учитывая, что больные псориазом имеют факторы риска развития меланомы, не проявляют должную настороженность в отношении возможного развития этой опухоли, не используют фотозащитные средства, в большом проценте случаев имеют крупные невусы, в том числе соответствующие критериям диспластических, целесообразно включение в стандарт ведения таких пациентов обязательный полный осмотр всех кожных покровов дерматологом с использованием дерматоскопа. ■

Литература

1. Chen Y.J., Wu C.Y., Chen T.J. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J of Amer Acad Derm* 2012; 66(3): 368.
2. Boffetta P., Gridley G., Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Derm* 2001; 117(6): 1531—1537.
3. Balato N.I. Psoriasis and melanocytic naevi: does the first confer a protective role against melanocyte progression to naevi? *Brit J Derm* 2011; 164(6): 1262—1270.
4. Reze G., Leon A., Duprat J. Dysplastic nevus (atypical nevus). *Anais Brasil Derm* 2011; 91(4): 428—431.
5. Vladimirova E.V., Vladimirov V.V. Phototherapy of chronic dermatoses by narrow-band ultraviolet radiation at 311 nm wavelength. *Clinical Dermatology and Venerology* 2010; (3): 82—86. [Владимирова Е.В., Владимирова В.В. Фототерапия хронических дерматозов узкополосным ультрафиолетовым излучением 311нм. *Клин. дерматол. венерол.* 2010; (3): 82—86.]
6. Butareva M.M. Opyt primeneniya uzkopolosnoy srednevolnovoy UF-terapii s dlinoy volny 311 nm v lechenii bol'nykh rasprostranennym psoriazom. *Vestn Dermatol Venerol* 2006; (6): 40—42. [Бутарева М.М. Опыт применения узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311нм в лечении больных распространенным псориазом. *Вестн. дерматол. венерол.* 2006; (6): 40—42.]

7. Novoselov V.S., Novoselov A.V. Psoriasis: patogeneticheskie i kliniko-terapevticheskie aspekty problemy. Consilium medicum. Dermatologiya 2007; (1): 14—18. [Новоселов В.С., Новоселов А.В. Псориаз: патогенетические и клинико-терапевтические аспекты проблемы. Consilium medicum. Дерматология 2007; (1): 14—18.]
8. Kochergin N.G. Psoriasis: poslednie novosti. Consilium medicum. Der-matologiya 2007; (2): 14—17. [Кочергин Н.Г. Псориаз: последние новости. Consilium medicum. Дерматология 2007; (2): 14—17.]
9. Olisova O.Yu. Psoriasis: epidemiologiya, patogenez, klinika, lechenie. Consilium medicum. Dermatologiya 2010; (4): 3—8. [Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. Consilium medicum. Дерматология 2010; (4): 3—8.]
10. Persad P., Levender M., Feldman S. Commentary: Psoriasis patients with a history of malignancy represent an important but overlooked study population. Derm Online J 2012; 17(2): 10.
11. Stern R.S. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. J Amer Acad Derm 2001; 44(5): 755—761.
12. Stern R.S., Nichols K.T., Vakevā L.H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. New Engl J Med 1997; 336(15): 1041—1045.
13. Lauren Y., Czarnecki D. The rapid onset of multiple squamous cell carcinomas in two patients commenced on ustekinumab as treatment of psoriasis. Austral J Derm 2012; 53(1): 57—60.

об авторах: ▶

И.Г. Сергеева — д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Ю.М. Криницына — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН»

В.В. Онипченко — главный врач ГБУЗ «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер»

Н.Г. Макарова — ординатор медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета

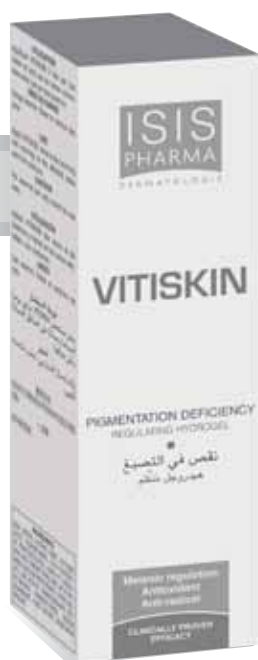
VITISKIN

Гидрогель —
регулятор депигментации

- легко наносится
- быстро впитывается
- не оставляет пятен



Вакуумная система тубы предотвращает проникновение воздуха, сохраняя активность Vitiskin на весь срок годности.



Разработано во Франции,
произведено в Швейцарии



⊕ Положительный результат
в 83% случаев*.

Основное действующее вещество:
супероксиддисмутаза Dismutin-BT® —
запатентованный стабильный фермент,
полученный с помощью биотехнологий.
Полезная активность – 50 МЕ/л.

Активизирует меланогенез благодаря
вспомогательным веществам:
**цинку, витаминам В5 и В12, меди
и пантотенату кальция.**

Свидетельство о государственной регистрации
№ RU.77.01.34.001.E.002034.02.12 от 16.02.2012 г.

Официальный дистрибьютор в РФ: ЗАО «Парамед»,
123591, г. Москва, ул. Кулакова, д.20. +7 (495) 781-84-78

*По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого
исследования университета г. Безансон, Франция, 2007 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.