

На правах рукописи

Шубина Александра Сергеевна

**РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И
ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ЛИЦ ИЗ ГРУППЫ РИСКА
ПО ВОЗНИКНОВЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Уфимцева Марина Анатольевна

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Петкау Владислав Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Писклакова Татьяна Павловна

(Южно-Уральский государственный университет, институт спорта, туризма и сервиса, профессор кафедры сервиса и технологии художественной обработки материалов, г. Челябинск)

доктор медицинских наук, профессор

Хлебникова Альбина Николаевна

(Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в ____ : ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091 г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Залесского, д. 4; [//ngmu.ru/dissertation/472](http://ngmu.ru/dissertation/472))

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Разработка комплекса мер, направленных на совершенствование методов профилактики и раннего выявления злокачественных новообразований, реализуется в Российской Федерации (РФ) согласно Указу Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204, национального проекта «Здравоохранение», федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Злокачественные новообразования кожи занимают одно из ведущих мест в структуре общей онкологической заболеваемости в РФ (Каприн А. Д. и др., 2017). К злокачественным новообразованиям кожи относятся базальноклеточный рак кожи (базалиома), плоскоклеточный рак кожи и меланома кожи. Среди злокачественных новообразований кожи наиболее часто встречается базальноклеточный рак кожи (Шляхтунов Е. А. и др., 2016; Das P. K. et al., 2016). Своевременная диагностика базальноклеточного рака кожи позволяет предотвратить обширную деструкцию тканей, снизить частоту рецидивов. Меланома кожи обуславливает 80,0 % летальных исходов от всех злокачественных новообразований кожи (Vecchiato A. et al., 2016). Пятилетняя выживаемость больных меланомой кожи на поздних стадиях не превышает 18,0 %, на ранних стадиях – находится в диапазоне от 82,0 % до 97,0 %, что обуславливает важность ранней диагностики опухоли (Telfer N. R. et al., 2012).

Заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи, их клинические проявления зависят от географического положения региона, санитарно-гигиенических условий труда и быта населения региона, что обосновывает необходимость изучения региональных особенностей клинической картины и факторов риска для определения лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи (Тюляндин С. А. и др., 2010; Ward W. H. et al., 2017). В соответствии с приказом от 15.11.2012 г. № 915н (ред. от 05.02.2019 г. № 48н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология», диспансерное наблюдение больных с предопухолевыми заболеваниями должно проводиться врачами-специалистами в медицинских организациях (в том числе врачами-дерматовенерологами).

Авторы отмечают недостаточный охват населения в РФ профилактическими программами по своевременному выявлению пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, их диспансерному наблюдению, сложности дифференциальной диагностики новообразований кожи, недостаточную онконастороженность среди врачей различных специальностей, несмотря на визуальную локализацию опухолей (Гельфонд М. Л., 2012; Козлов С. В.

и др., 2014; Неретин Е. Ю., 2015).

По данным авторов, междисциплинарное взаимодействие при ведении пациентов групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи недостаточно эффективно (Ваттс К. Г. и др., 2015; Демидов Л. В. и др., 2017; Rat C. et al., 2015).

Зарубежные исследователи отмечают эффективность программ ранней диагностики меланомы, включающих обучение пациентов самообследованию, медицинское наблюдение за лицами из групп риска, в том числе с использованием телемедицинских консультаций (Karavan M. et al., 2014; Manahan M. N. et al., 2014; Börve A. et al., 2015; Hue L. et al., 2016; Moreno-Ramírez D. et al., 2017).

Исследователи отмечают, что автоматическая компьютерная обработка цифровых дерматоскопических изображений с использованием искусственного интеллекта является наиболее перспективным методом для ранней диагностики МК (Filho M. et al., 2015; Madooei A. et al., 2016; Merlino G. et al., 2016; Premaladha J. et al., 2016).

Следовательно, изучение региональных клинико-эпидемиологических признаков злокачественных новообразований кожи, а также разработка профилактических мероприятий по ранней диагностике и наблюдению лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, включающих создание и внедрение инновационных методов обследования, представляет научный и практический интерес.

Степень разработанности темы диссертации. Отечественные и зарубежные ученые проводят многочисленные клинико-эпидемиологические исследования злокачественных новообразований кожи, изучение эффективности дерматоскопии и других неинвазивных инструментальных методов диагностики, таких как конфокальная микроскопия, спектрофотометрический интракутанный анализ. Однако разработка и изучение эффективности профилактических медицинских технологий по выявлению лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, особенности диспансеризации таких лиц в промышленном регионе с высокими показателями экономического роста и развития, низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции, включающие использование инструментальных методов, основанных на искусственном интеллекте, ранее не проводилось. Всё вышеперечисленное определило цель настоящего исследования.

Цель исследования. Разработать научно-обоснованные рекомендации по диспансеризации пациентов из группы риска по возникновению злокачественных

новообразований кожи на основании результатов комплексного исследования эпидемиологических, клинических, инструментальных показателей и разработки инновационной автоматизированной диагностической программы.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность современных методов профилактических мероприятий по выявлению лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.

2. Оценить признаки, характерные для лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи в крупном регионе с низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции.

3. Разработать Web-приложение для определения лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, включающее автоматизированную программу с применением нейронных сетей «SkinCancerStop», позволяющее объективизировать признаки неоплазий кожи.

4. Разработать алгоритм ведения пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи с применением современных информационных технологий – программного комплекса, основанного на сверхточных нейронных сетях.

Научная новизна. На основании результатов комплексного исследования эффективности современных методов вторичной профилактики, а также клинических признаков злокачественных новообразований кожи у лиц, проживающих в крупном регионе с низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции, определены современные стратегия и тактика профилактических мероприятий. Создано Web-приложение для ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи, включающее тест-опросник для выявления лиц из группы риска и автоматический имидж-анализ изображений новообразований кожи с точностью диагностики 96,0 % (свидетельство о регистрации программ для ЭВМ (RUS 2018614153 02.04.2018 г.), (RUS 2019611425 от 25.01.2019 г.).

Теоретическая и практическая значимость. Создан и функционирует дерматоонкологический кабинет в ГБУЗ СО СОКВД (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области Свердловский областной кожно-венерологический диспансер), в котором осуществляется консультативная помощь врачам медицинских организаций Свердловской области по вопросам диагностики злокачественных новообразований кожи, оказывается первичная медико-санитарная специализированная медицинская помощь населению,

диспансерное наблюдение лиц групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.

Впервые предложен алгоритм ведения пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи с применением современных информационных технологий – программного комплекса, основанного на сверхточных нейронных сетях, позволяющего выявлять лиц из группы риска на основании анализа индивидуальных клинико-анамнестических признаков, а также автоматического имидж-анализа дерматоскопических изображений новообразований кожи.

Для практического здравоохранения разработаны и зарегистрированы в рамках непрерывного медицинского образования дополнительные профессиональные образовательные программы цикла повышения квалификации «Дерматоонкология. Основы дерматоскопии», «Дерматоонкология» для врачей-дерматовенерологов, врачей-косметологов, врачей-онкологов, врачей-терапевтов, с целью совершенствования у специалистов профессиональных компетенций по диагностике опухолей кожи.

Методология и методы диссертационного исследования. Для достижения поставленной цели проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных научных исследований по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинике, методах диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи, в том числе методов диагностики с применением современных информационных технологий, а также по определению и диспансеризации лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.

В настоящем исследовании применялись следующие методы: анкетно-опросный, клинический, физикальный, инструментальный и статистический. Инструментальный метод диагностики включал дерматоскопию с фотодокументированием новообразований кожи. Обработка полученных результатов исследования осуществлялась с применением методов стандартного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Существующие методы скрининга по выявлению злокачественных новообразований кожи, в том числе диспансеризация, являются недостаточно эффективными, о чем свидетельствует низкий удельный вес активно выявленных пациентов с злокачественными новообразованиями кожи, а также высокая доля лиц с злокачественными новообразованиями кожи старше 60 лет, диагностированных на

поздних стадиях, положительный темп прироста показателя за последние 15 лет.

2. Основными факторами, способствующими несвоевременной диагностике злокачественных новообразований кожи, являются низкая онконастороженность населения и специалистов, что обусловлено отсутствием субъективных симптомов у пациентов, локализация злокачественных новообразований кожи в труднодоступных для самостоятельного осмотра местах, высокий удельный вес лиц с меланомой, возникшей *de novo*, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения лиц групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, а также следует учитывать в условиях междисциплинарного взаимодействия работы специалистов при проведении диспансеризации.

3. Программный комплекс, основанный на сверхточных нейронных сетях, позволяет проводить автоматический имидж-анализ дерматоскопических изображений новообразований кожи специалистами, а также оценивать индивидуальные клинико-anamnestические признаки, с целью выявления лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.

4. Алгоритм выявления пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, а также их дальнейшая диспансеризация с применением современных информационных технологий – программного комплекса, основанного на сверхточных нейронных сетях, повышает точность диагностики на ранних стадиях.

Степень достоверности. Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, статистическим расчетом необходимой выборки пациентов, распределением их в группы по гендерным принципам, использования лицензионных программ и методов статистической обработки полученных данных.

Апробация работы. Основные положения исследования доложены и обсуждены на 10-й юбилейной научно-практической конференции «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2016), на 1-й Международной (71-й Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2016), на 2-й Международной (72-й Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2017), на 3-й Международной (73-й Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2018), на 22-м

Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2018), на втором Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2018), на 11-м Уральском конгрессе по здоровому образу жизни (Екатеринбург, 2019), на 19-м Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2019). Работа представлена на конкурсы: программа «УМНИК 2016» при поддержке регионального Фонда содействия инновациям в г. Екатеринбурге; научно-прикладная работа «Мобильное приложение «SkinCancerStop», направленная на раннюю диагностику ЗНК, включающую маршрутизацию пациентов в МО. Призер конкурсов: инновационный конкурс «Минута Технославы» (2017 г.), проводимого при поддержке губернатора СО, номинация «Инновации в социальной сфере»; проект «Мобильное приложение для ранней диагностики злокачественных опухолей кожи «SkinCancerStop» (II место); конкурс «Ученые УГМУ – здравоохранению Урала, 2017», работа «Программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников» (I место); предакселератор Generation S 2017, проект «SkinCancerStop Мобильное приложение для ранней диагностики злокачественных опухолей кожи» (II место); Всероссийский проект «Моя страна – моя Россия», 2018 г., региональный этап, работа «Программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников» (II место); руководитель команды победителей одаренных детей в ОЦ «Сириус» г. Сочи (январь 2018 г.), проект «Программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников».

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Дерматология и венерология» Уральского государственного медицинского университета (г. Екатеринбург, 2019 г.).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Уральского государственного медицинского университета в рамках темы «Риск-ориентированный подход к профилактике и диспансеризации лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи», номер государственной регистрации АААА-А17-117100340002-5.

Внедрение результатов исследования. Теоретические положения и практические рекомендации диссертации используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, кафедре онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, при проведении практических занятий для студентов, при проведении образовательных семинаров для

ординаторов кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, а также при оказании медико-профилактической помощи пациентам в ГБУЗ СО «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер», ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», ГОАУЗ «Мурманский областной Центр специализированных видов медицинской помощи».

Дополнительные профессиональные образовательные программы цикла повышения квалификации «Дерматоонкология. Основы дерматоскопии», для врачей-дерматовенерологов, врачей-косметологов, врачей-онкологов, врачей-терапевтов реализуются на кафедре дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России в рамках программы НМО (обсуждена и одобрена на Учёном совете факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 27.01.2017 г., протокол № 5).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 2 свидетельства на программу для электронных вычислительных машин и 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 183 источниками, из которых 127 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 26 таблиц и 20 рисунков.

Личный вклад автора. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы автором лично.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на кафедре дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент М. А. Уфимцева) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН О. П. Ковтун), г. Екатеринбург; на клинических базах кафедры ГБУЗ СО СОКВД (главный врач – кандидат медицинских наук Н. Л. Струин), г. Екатеринбург; ГАУЗ СО СООД (главный врач – кандидат медицинских наук В. Г. Елишев), г. Екатеринбург.

Проведенное исследование включало анализ показателей выявления ЗНК, при различных видах медицинских осмотров: профилактических, предварительных, периодических. Доказана их низкая эффективность. Проанализирована эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ЗНК, описана клиническая картина неоплазий. Данный раздел исследования выполнялся под руководством кандидата медицинских наук, доцента кафедры онкологии и лучевой диагностики, врача-онколога В. В. Петкау.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Уральском государственном медицинском университете (протокол № 1 от 20.01.2017). В исследование на основе добровольного информированного согласия были включены лица, получавшие первичную медико-санитарную специализированную и специализированную медицинскую помощь в ГБУЗ СО СОКВД, ГАУЗ СО СООД.

Для решения 1-й задачи для оценки эффективности методов вторичной профилактики злокачественных новообразований кожи (ЗНК) проведен анализ данных форм государственной статистической отчетности, утвержденных приказом Росстата от 29.12.2011 г. № 520 (ред. от 30.12.2015 г.) – годовые формы отчетной документации – форма № 7, форма № 35 за пятнадцатилетний период (2003–2017 гг.). Рассчитаны ИП заболеваемости на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста за период с 2003 по 2017 год, для описания динамических рядов заболеваемости ЗНК использованы основные стандартные характеристики: уровень, прирост, а также темп прироста, сравнение со средними показателями по РФ. Выявление пациентов с ЗНК за отчетный период (абсолютные и интенсивные показатели на 100 тыс. населения), удельный вес пациентов, выявленных активно. Рассчитаны средний возраст заболевших, структура заболеваемости Свердловской области (СО), в том числе, в г. Екатеринбурге и в управленческих округах (население 4 329 341 человек, 3,0 % российской популяции) с учетом гендерных, возрастных данных.

Также проанализирована сводная информация о результатах обследования 132 727 пациентов, обратившихся в МО в период проведения следующих профилактических мероприятий: акция «Субботник против рака», реализуемая в соответствии с Распоряжением Управления Здравоохранения от 01.07.2015 г. №348/46/35 «О проведении ежемесячных рабочих суббот «Субботник против рака» в МО г. Екатеринбурга за период с 2015 г. по 2017 г. (оценивалась обращаемость, количество осмотренных пациентов врачом-дерматовенерологом, число лиц, направленных к онкологу с предварительным диагнозом ЗНК, число лиц с

подтвержденным диагнозом ЗНК); анализировались официальные данные с сайта <http://www.melanomaday.ru> «День диагностики меланомы» за период с 2007 г. по 2016 г., проводимой под эгидой комитета Euromelanoma, Национального альянса дерматологов и косметологов в городах России; сводные данные целевых медицинских профилактических осмотров врачами-дерматовенерологами ГБУЗ СО СОКВД за период с 2017 г. по 2018 г.

Проанализированы итоги диспансеризации, предоставленные ТФОМС СО и данные аналитического отчета «Основные итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Свердловской области в 2017 году», предоставленным ГАУЗ СО «Свердловский областной центр медицинской профилактики» (ГАУЗ СО «СОЦМП») (502 пациента с ЗНК, прошедших ранее диспансеризацию).

Для решения 2-й задачи проведена оценка признаков, характерных для лиц из группы риска по возникновению ЗНК у 1 600 пациентов, госпитализированных в ГАУЗ СО СООД в течение 2016–2017 гг., из них 369 пациентов с меланомой (МК): 144 мужчины (39,0 %) и 225 (61,0 %) женщин, в возрасте от 19 до 92 лет, медиана среднего возраста составила 56 лет (46,5 года $\pm$ 72,5 года), а также 1 231 пациент с базальноклеточным раком (БКРК), из них 442 мужчины (35,9 %) и 789 (64,1 %) женщин, в возрасте от 18 до 96 лет, медиана среднего возраста составила 67 лет (56,5 года $\pm$ 79,5 года).

Диагноз ЗНК устанавливали врачи-онкологи ГАУЗ СО СООД в соответствии со стандартом оказания первичной медико-санитарной помощи больным, утвержденным приказом МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1143н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)» и клиническими рекомендациями ассоциации онкологов России.

Дерматоскопическое исследование новообразований кожи проводилось с использованием дерматоскопа Heine Delta 20.

Для оценки критериев группы риска возникновения ЗНК оценены следующие модели валидизированных опросников с чувствительностью и специфичностью более 90,0 % у 369 пациентов с МК: модель MacKie et al. (1989) и Quereux et al. (2011), J. R. Davies et al. (2015).

Для решения 3-й задачи создана автоматизированная программа на основе нейронных сетей для дифференциальной диагностики ЗНК, с точностью 96,0 %, чувствительностью 85,0 % и специфичностью 95,6 %, которая была внедрена в работу

дерматоонкологического кабинета ГБУЗ СО СОКВД в 2018 г. Программа разрабатывалась совместно с заведующим кафедрой высокопроизводительных технологий ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» А. В. Созыкиным, старшим преподавателем Института фундаментального образования (ИнФО), кафедры интеллектуальных информационных технологий Я. С. Альпериным, И. А. Рапопортом.

Для решения 4-й задачи разработан алгоритм оказания медицинской помощи пациентам из группы риска по возникновению ЗНК, основанный на междисциплинарной преемственности в работе врачей-дерматовенерологов и врачей-онкологов, с использованием современных компьютерных технологий, в том числе, с использованием региональной онкологической информационной системы «ОНКОР». Проведено одномоментное исследование, включающее обследование 1 076 пациентов в ГБУЗ СО СОКВД, МАУЗ «ЦГБ № 3», ПО № 1, г. Екатеринбурга в течение 9 месяцев 2018 г. (01.03.2018 г. – 01.11.2018 г.).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов «Excel 2000» и «STATISTICA-13». Для расчета размера выборки использовались методы Kelsey, Fleiss и Fleiss с коррекцией непрерывности. Распределение не подчиняется нормальному закону распределения. В группе были рассчитаны медиана, 25 и 75 квартили, использовались непараметрические статистические методы, дисперсионный и корреляционный анализ с поправкой на непрерывность (критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, точный метод Фишера). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи. Результативность методов вторичной профилактики. Результаты изучения заболеваемости ЗНК среди населения СО свидетельствуют о ежегодном росте показателей (рисунок 1).



Рисунок 1 – Динамика заболеваемости МК, РК в Свердловской области в период 2003–2017 гг.

Заболеваемость МК характеризовалась увеличением в 1,5 раза интенсивного показателя с 5,6 в 2003 г. до 8,2 в 2017 г. на 100 тыс. населения (см. рисунок 1). Важно отметить, что медиана заболеваемости МК в СО (6,4) за весь период превышала показатели по РФ (5,9) на 8,4 %. Показатель заболеваемости населения МК увеличился за исследуемый период как среди мужчин (на 28,1 %), так и среди женщин (на 25,0 %). Доля пациентов старше 60 лет увеличилась на 18,5 % – с 45,2 % в 2003 г. до 55,5 % в 2017 г.

Установлено, что ИП заболеваемости МК III-IV стадии у лиц старше 60 лет превышает аналогичный показатель у лиц более молодого возраста: в 2016 г. – у мужчин – в 8,1 раз, у женщин – в 3,0 раза; в 2017 г. – у мужчин – в 6,4 раза, у женщин – в 6,8 раза.

Заболеваемость РК также имеет тенденцию к росту, отмечалось увеличение в 1,9 раз показателя заболеваемости РК – от 28,1 в 2003 г. до 47,7 на 100 тыс. населения в 2017 г. (см. рисунок 1). Наблюдался положительный темп прироста доли пациентов с РК старше 60 лет за исследуемый период на 8,1 %.

Несмотря на то, что элементы при РК локализуются преимущественно на открытых участках кожи, а также заболевание характеризуется, как правило, медленным развитием, в СО в 2017 г. регистрируются больные на поздних стадиях (1,7 %), показатель превышает среднероссийский в 2,4 раза (0,7 %).

Для оценки современного состояния организации раннего выявления МК и РК в СО был проведен анализ показателей выявления ЗНК при различных видах медицинских осмотров: профилактических, предварительных, периодических.

При анализе форм гос. стат. отчетности № 7, № 35 за период с 2003 по 2017 год установлен низкий удельный вес активно выявленных больных МК (за 15-летний период Ме = 23,2 %, МКИ 17,7 – 26,8) и РК (Ме = 27,4 %, МКИ 22,3 – 31,4).

По данным отчета ГАУЗ СО «СОЦМП» в 2017 г., диспансеризацией охвачено 572 400 человек, что составило 77,6 % от числа подлежащих (737 155 человек). Лишь у одного пациента выявлена МК, причем заболевание диагностировано на IV стадии. У 502 (22,4 %) пациентов, ранее прошедших диспансеризацию, согласно данным ТФОМС, были установлены ЗНК, из них у 69 лиц диагностирована МК, у 422 – РК, у 11 лиц – другие ЗНК. Необходимо отметить, что у каждого второго пациента с МК, которые ранее проходили диспансеризацию, случаи зарегистрированы на II-III-IV стадиях. При анализе данных акции «День диагностики меланомы» в РФ с каждым годом отмечается увеличение числа лиц, обратившихся для осмотра, однако удельный вес пациентов с подозрением на ЗНК от числа осмотренных составляет

1,4 %. При анализе данных, полученных в ходе проведения городской акции «Субботники против рака» в г. Екатеринбурге выявлено, что число пациентов с подозрением на ЗНК ежегодно увеличивается, при этом доля подтвержденных диагнозов сохраняется на низком уровне, не превышая 10,0 %, что обуславливает необходимость разработки дополнительного диагностического инструмента для специалистов.

Выявление лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи. Проведено одномоментное кросс-секционное исследование, включающее обследование 369 пациентов с установленным диагнозом МК, 369 пациентов, госпитализированных на лечение в ГАУЗ СО СООД в течение двух лет, из них 144 мужчины (39,0 %) и 225 (61,0 %) женщин в возрасте от 19 до 92 лет, медиана среднего возраста составила 56 лет ($46,5 \pm 72,5$ года).

Наиболее частой клинической формой МК была поверхностно-распространяющаяся, диагностированная у 286 человек (77,5 %), узловая форма установлена у 54 пациентов (14,6 %), лентиго-меланома – у 15 (4,1 %), акральная меланома – у 14 (3,8 %) больных. Наиболее часто у мужчин МК локализовалась на туловище (56,9 %), а именно, на верхней трети спины. У женщин в 68,2 % случаев МК обнаружена на конечностях, преимущественно – на нижних, в 55,0 % на голеньях. Необходимо отметить, у 108 (29,3 %) больных опухоль локализовалась в труднодоступных для самостоятельного осмотра участках тела, в том числе, на волосистой части головы – в 11 (10,2 %) случаев, на спине – в 97 (89,8 %) случаев.

Установлено, что у 214 (57,9 %) пациентов МК возникла на неизменённой коже (de novo). Также важно отметить, что лишь у 33,1 % пациентов отмечались субъективные ощущения. У пациентов МК на ранних стадиях лишь в 10,0 % случаев отмечались субъективные ощущения, такие как зуд, дискомфорт, жжение и болезненность в области новообразования. Типичная локализация и клиническая картина МК наблюдалась у 76,4 % больных.

Для изучения клинических характеристик БКРК проведено одномоментное кросс-секционное исследование, включающее обследование 1 231 пациентов с установленным диагнозом БКРК, из них 442 мужчины (35,9 %) и 789 (64,1 %) женщин, в возрасте от 18 до 96 лет, медиана среднего возраста составила 67 лет ($56,5 \pm 79,5$ года). В 925 (75,1 %) случаях элементы БКРК локализовались на коже головы и шеи, на участках труднодоступных самостоятельному осмотру элементы БКРК локализовались в 191 случае (15,5 %) на коже туловища, в 42 (3,4 %) случаях на

верхних конечностях, на нижних конечностях в 31 случае (2,5 %). Важно отметить, что в 93,5 % случаев очаги БКРК характеризовались типичной клинической картиной.

Проанализированы признаки у 369 пациентов с МК, характерные для группы риска по возникновению ЗНК из трех валидизированных опросников (MacKie et al. (1989), Quereux et al. (2011) и Davies et al. (2015). При изучении признаков у лиц с МК по модели по MacKie et al. (1989) лишь у 30,9 % (114 человек) пациентов были установлены признаки, характерные для группы риска по возникновению ЗНК. Установлено, что согласно опроснику Quéréux et al. (2011) у 174 (47,2 %) пациентов с подтвержденным диагнозом МК наблюдались признаки из группы риска (рисунок 2). Согласно модели J. R. Davies et al. (2015) 158 лиц (42,8 %) относятся к группе высокого риска.



Рисунок 2 – Удельный вес признаков (%) из группы риска развития МК (по Quereux et al., 2011), выявленных у больных МК (n = 369)

При дополнительном опросе было выявлено, что 89 пациентов (24,1 %) два и более раза в год выезжали в страны с высоким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции.

Установлено, что каждый второй-третий пациент с МК (по данным опросников) относится к группе риска по возникновению ЗНК, что обуславливает необходимость как диспансерного наблюдения лиц групп риска у врача-дерматовенеролога, так и своевременного выявления новообразований врачами первичного звена, с последующей их маршрутизацией к специалистам.

Разработка автоматизированной программы с применением нейронных сетей «SkinCancerStop». Программа создана на языках программирования Python и JavaScript. Используются технологии Node.js и Vue.js. Интерфейс приложения подбирался с учетом простоты в использовании, последовательном прохождении этапов диагностики, что позволяет с большей вероятностью достичь поставленных целей (скрининг-исследование). Программа состоит из двух блоков: тест-опросник

для определения лиц из группы риска по развитию ЗНК, автоматический имидж-анализ дерматоскопических паттернов новообразований кожи. В программе применяется валидизированный тест-опросник SAMscore (Self-assessment of melanoma risk score) (Quéreux et al., 2011). Для создания и обучения нейронной сети воспользовались фотографиями международного сотрудничества дерматоскопии (International Skin Imaging Collaboration: Melanoma Project (www.isic-archive.com)). Был подготовлен набор данных из 9 825 фотографий доброкачественных невусов и 2 614 фотографий злокачественных новообразований кожи, включающий 500 фотоизображений новообразований кожи пациентов ГБУЗ СО СОКВД и ГАУЗ СО СООД. На основе полученных фотографий создана собственная модель нейронной сети. В итоге разработана сверточная нейронная сеть с точностью диагностики 96,0 %. Точность была проверена с помощью анализа изображений контрольных снимков (рисунок 3). Чувствительность 85,0 %, специфичность 95,6 %. Важно отметить, что программой предусмотрен одновременный автоматический анализ всех зафиксированных специалистом паттернов новообразований кожи пациента, что сокращает диагностический период.

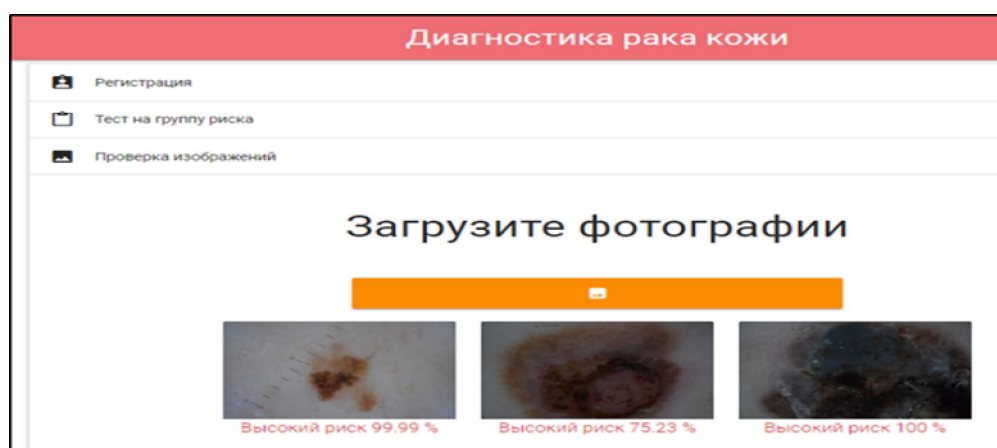


Рисунок 3 – Пример результата интерфейса программы «SkinCancerStop». Анализ трех новообразований кожи пациента

Алгоритм ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи с использованием автоматизированной программы с применением нейронных сетей «SkinCancerStop». В работу дерматоонкологического кабинета на базе ГБУЗ СО СОКВД внедрен алгоритм оказания медицинской помощи пациентам из группы риска по возникновению ЗНК, основанный на междисциплинарной преемственности в работе

врачей-дерматовенерологов и врачей-онкологов, который включает следующие разделы:

1) организацию дерматоонкологического приема в ГБУЗ СО СОКВД, в том числе с использованием автоматизированной программы с применением нейронных сетей «SkinCancerStop», дальнейшую маршрутизацию пациентов с использованием региональной онкологической информационной системы «ОНКОР» в ГАУЗ СО СООД;

2) телемедицинские конференции, регулярные консультации врачей-дерматовенерологов филиалов ГБУЗ СО СОКВД;

3) разработку и реализацию циклов повышения квалификации, в том числе в рамках НМО как для врачей-дерматовенерологов, так и для врачей других специальностей (врачей-косметологов, врачей-онкологов, врачей-терапевтов участковых, врачей общей врачебной практики);

4) пропаганду профилактики ЗНК среди населения (публикации статей в СМИ, участие в радио и телепередачах, участие в международных проектах популяризации науки.

При проведении одномоментного исследования за период с 01.03.18 по 01.11.18 гг. было осмотрено 1 076 пациентов в ГБУЗ СО СОКВД, МАУЗ «ЦГБ № 3», ПО № 1 г. Екатеринбурга. При заполнении тест-опросника с использованием Web-приложения «SkinCancerStop» 396 человек (36,8 %) были отнесены к группе риска по возникновению ЗНК. С подозрением на МК, установленную с помощью инновационной модели, были направлены для уточнения диагноза к врачам-онкологам 20 пациентов, у 17 лиц подтвержден диагноз МК (85,0 %). Также при клиническом осмотре выявлено 56 (5,2 %) случаев БКРК. Маршрутизированы с предварительными диагнозами ЗНК с помощью региональной системы «ОНКОР» 43 человека.

Таким образом, разработан и внедрен алгоритм оказания медицинской помощи пациентам из группы риска по возникновению ЗНК, который способствует повышению качества и доступности медицинской помощи населению, раннему выявлению больных, уменьшению нагрузки непрофильных больных на онкологическую службу (рисунок 4).

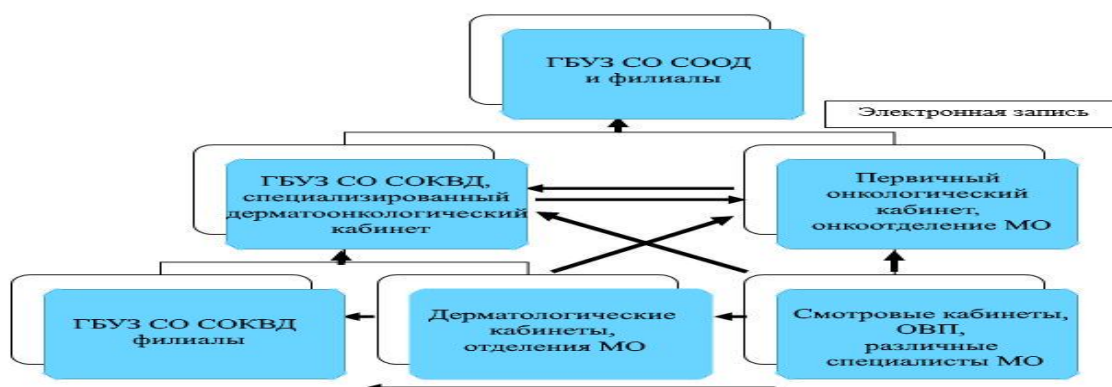


Рисунок 4 – Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам из группы риска по возникновению ЗНК в Свердловской области

ВЫВОДЫ

1. При анализе многолетней динамики впервые выявленной заболеваемости меланомой и раком кожи в Свердловской области установлен рост показателей в 1,5 раза и в 1,9 раз соответственно в 2017 г. по отношению к 2003 г. Установлено, что медиана заболеваемости меланомой (6,4) в Свердловской области, которая относится к числу десяти крупнейших регионов с низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции, превышает среднероссийское значение (5,9) на 8,4 % ($P = 95,0 \%$, $t = 7,2$). Установлен рост показателя заболеваемости на 100 тыс. населения меланомой у лиц старше 60 лет с впервые выявленным диагнозом на поздних стадиях на 18,5 % за пятнадцатилетний период с 45,2 % в 2003 г. до 55,5 % в 2017 г.

2. Современные методы профилактики по выявлению лиц из групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи нуждаются в совершенствовании, о чем свидетельствуют как низкий удельный вес активно выявленных больных меланомой (за 15-летний период $Me = 23,2 \%$, МКИ 17,7–26,8) и раком кожи ($Me = 27,4 \%$, МКИ 22,3–31,4), так и низкая доля выявленных больных злокачественными новообразованиями кожи при диспансеризации взрослого населения, которая в 2017 г. составила менее 0,1 %.

3. При клиническом обследовании 369 больных меланомой и 1 231 больных базальноклеточным раком кожи установлено, что у 108 (29,3 %) лиц с меланомой опухоль локализовалась в труднодоступных для самостоятельного осмотра участках тела, у 214 (57,9 %) пациентов появилась на неизменной коже, лишь в 10,0 % случаев на ранних стадиях меланомы отмечались субъективные ощущения; у 191 (15,5 %) пациента с базальноклеточным раком кожи элементы локализовались на коже труднодоступных участках, в 93,5 % случаев очаги базальноклеточным раком кожи

характеризовались типичной клинической картиной, что необходимо учитывать при разработке профилактических мероприятий для повышения онконастороженности у специалистов.

4. Установлено, что 89 пациентов с меланомой (24,1 %) два и более раза в год выезжали на отдых в страны с высоким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции ($OR = 2,4$, ДИ CI 1,6: 3,6). Выявлено, что признаки, определяющие группу риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, наблюдались у 160 (43,4 %) больных меланомой, а именно, в соответствии с опросником Quegeux et al. (2011) – у 51,8 % лиц, в соответствии с тестом Davies et al. (2015) – у 47,2 % лиц, в соответствии с опросником MacKie et al. (1989) – у 30,9 % пациентов, что обуславливает необходимость как диспансерного наблюдения лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи дерматовенерологом, так и междисциплинарного взаимодействия специалистов.

5. Разработано Web-приложение для ранней диагностики злокачественных новообразований кожи, включающее тест-опросник и автоматический имидж-анализ изображений контрольных снимков. Установлено, что точность имидж-анализа составляет 96,0 %, специфичность – 95,6 %, чувствительность – 85,0 %.

6. При внедрении алгоритма оказания медицинской помощи пациентам из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, основанном на междисциплинарной преемственности врачей-дерматовенерологов и врачей-онкологов, использовании современных компьютерных технологий повышается точность диагностики ЗНК на 32,0 % ($p < 0,05$). За девятимесячный период выявлено 396 лиц (36,8 %) из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, неоплазии установлены у 73 (6,8 %) пациентов, из них 65 (89,0 %) пациентов – на ранних стадиях, из них - меланома подтверждена у 17 пациентов (1,6 % от числа осмотренных), базальноклеточный рак кожи – у 56 лиц (5,2 % от числа осмотренных).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для совершенствования методов ранней диагностики ЗНК, врачам-дерматовенерологам рекомендовано внедрение методики на основе аналитического скрининга фото-имиджей новообразований кожи пациентов, определения лиц из группы риска и тактики динамического наблюдения в виде Web-приложения «SkinCancerStop».

2. С целью повышения качества и доступности медицинской помощи

населению, раннему выявлению больных ЗНК, уменьшению нагрузки непрофильных больных на онкологическую службу рекомендовано использовать алгоритм оказания медицинской помощи пациентам из группы риска ЗНК с применением современных информационных технологий – программного комплекса «SkinCancerStop».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алгоритмы ранней диагностики меланомы кожи / М. А. Уфимцева [и др., в том числе **А. С. Шубина**] // **Лечащий врач**. – 2016. – № 12. – С. 92.
2. Алгоритм оказания медико-профилактической помощи пациентам групп риска по развитию злокачественных опухолей кожи / М. А. Уфимцева [и др., в том числе **А. С. Шубина**] // **Здравоохранение Российской Федерации**. – 2017. – Т. 61, № 5. – С. 257–262.
3. Дермальные меланоцитозы / В. Д. Лях [и др., в том числе **А. С. Шубина**] // **Лечащий врач**. – 2018. – № 11. – С. 24.
4. Новообразования наружного носа / Х. Т. Абдулкеримов [и др., в том числе **А. С. Шубина**] // **Российская оториноларингология**. – 2019. – Т. 18, № 3 (100). – С. 71–78.
5. Эпидермальный невус: описание клинического наблюдения / М. А. Уфимцева [и др., в том числе **А. С. Шубина**] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2019. – № 3; URL: <http://www.scienceeducation.ru/article/view?id=28980> (дата обращения: 01.07.2019).
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2018614153. Рос. Федерация. – программа для дифференциальной диагностики пигментных доброкачественных и злокачественных новообразований кожи «SkinCancerStop» / М. А. Уфимцева, **А. С. Шубина** и др.; заявитель и правообладатель Уральский государственный медицинский университет. – № 2018614153; заявл. 26.02.2018; опубл. 02.04.2018. – Бюл. 4. – 1 с.
7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019611425 Рос. Федерация. – программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников «SkinCancerStop» / **А. С. Шубина** и др.; заявитель и правообладатель А. С. Шубина. – № 2019611425; заявл. 26.10.2018; опубл. 25.01.2019. – Бюл. 2. – 1 с.
8. **Шубина, А. С.** Заболеваемость меланомой в Свердловской области / **А. С. Шубина**, М. А. Уфимцева, Л. А. Шабунина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 1-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2016. –

Том 2. – С. 2112–2113.

9. Эпидемиологические особенности заболеваемости меланомой в Свердловской области / **А. С. Шубина** [и др.] // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : сборник тезисов 10-й юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов / Под ред. проф. Самцова А.В., проф. Соколовского Е.В., проф. Разнатовского К.И. – СПб. : Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 153–154.

10. Пасхина, В. А. Подногтевая меланома как вариант редкой клинической формы / В. А. Пасхина, **А. С. Шубина**, Ю. Ю. Андреев // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 2-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2017. – Том 2. – С. 300–303.

11. Колесникова, Е. Е. К проблеме активного выявления злокачественных новообразований кожи / Е. Е. Колесникова, **А. С. Шубина** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 3-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2018. – Том 2. – С. 248–252

12. Программный комплекс для определения группы риска по развитию меланомы для врачей первичного звена / Д. А. Каутц [и др., в том числе **А. С. Шубина**] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 3-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2018. – Том III. – С. 877–880.

13. Алиасхабова, Л. А. Дифференциальная диагностика невуса Беккера / Л.А. Алиасхабова Ю.М. Бочкарев, **А.С. Шубина** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 4-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2019. – Том I. – С. 843–847.

14. Гурьевских, Э. А. Оценка приверженности населения к защите от ультрафиолетовых лучей / Э. А. Гурьевских, Е. С. Мыльникова, **А. С. Шубина** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 4-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2019. – Том I. – С. 864–869.

15. Этапы маршрутизации пациентов с меланомой кожи в Свердловской области / Д. А. Ермакова [и др., в том числе **А. С. Шубина**] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 4-й Международной

научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2019. – Том I. – С. 880–884.

16. Хозяинова, Л. В. Роль врача-дерматовенеролога при выявлении злокачественных новообразований кожи / Л. В. Хозяинова, А. С. Шубина, Н. Л. Струин // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 4-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2019. – Том I. – С. 969–973.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БКРК	– базальноклеточный рак кожи
ЗН	– злокачественные новообразования
ЗНК	– злокачественные новообразования кожи
ИП	– интенсивный показатель
МК	– меланома кожи
МО	– медицинские организации
НМО	– непрерывное медицинское образование
ОНКОР	– региональный онкологический программный комплекс
РК	– рак кожи
РФ	– Российская Федерация
СО	– Свердловская область
ТФОМС	– территориальный фонд обязательного медицинского страхования
УФ	– ультрафиолет
ЭВМ	– электронно-вычислительная машина