

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАСІЧНИК ОЛЕГ ВАДИМОВИЧ

УДК: 616.5-006.6-053-07-089:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ

Клініко-епідеміологічні особливості пігментних новоутворень шкіри у дітей та удосконалення їх методів діагностики і хірургічного лікування (експериментально-клінічне дослідження).

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


Пасічник О.В.

Науковий керівник: Коноплицький Віктор Сергійович, доктор медичних наук, професор

Вінниця - 2022

АНОТАЦІЯ

Пасічник О.В. Клініко-епідеміологічні особливості пігментних новоутворень шкіри у дітей та удосконалення їх методів діагностики і хірургічного лікування (експериментально-клінічне дослідження). – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2022.

Робота присвячена проблемі вибору лікувально-діагностичних заходів та методу лікування дітей із пігментними новоутвореннями шкіри. За даними UNICEF, пухлини м'яких тканин у дітей посідають 4 місце в структурі захворюваності, складаючи близько 7,0% від всіх злоякісних пухлин. Важливою проблемою при пігментних новоутвореннях шкіри у дітей є їх своєчасна діагностика та диференціальна діагностика, що дає можливість провести своєчасне радикальне лікування. Найбільш інформативним методом виявлення злоякісної трансформації пігментних новоутворень шкіри є їх морфологічна верифікація, однак часто проведення біопсії неможливе або не рекомендоване, через те, що проведення будь якої біопсійної інвазії може спровокувати швидкий ріст і метастазування пухлини. Не вирішеним на сьогодні лишається вибір методу інцизії шкіри, застосування якого б мало максимальну онкологічну безпеку та без рецидивний перебіг патології.

Метою роботи було покращення результатів хірургічного лікування дітей із меланоцитарними новоутвореннями шкіри шляхом індивідуалізації вибору методу їх видалення, розробки та впровадження нових модифікацій операцій з розробкою діагностично-лікувального алгоритму, профілактика продовженого росту/рецидивів пухлинних утворень.

Для реалізації поставленої мети було розроблено покращений метод закриття післяопераційної рани (Патент України на винахід №121938 Україна UA МПК А61В 17/04 “Спосіб ушивання післяопераційних ран з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини“).

Було проведено експериментальний етап наукового дослідження, в результаті якого було з'ясовано, що мінімальні гістологічні та морфометричні зміни ураження тканини в біоптатах шкіри експериментальних тварин були притаманні, на всіх етапах дослідження, групі тварин у яких висіченні тканин проводилось за допомогою скальпеля, а максимальні патоморфологічні зміни спостерігались при біопсії за допомогою монополярного коагулятора.

Розроблено геометричну просторову модель визначення радикальних параметрів та форми операційної рани при видаленні пігментних новоутворень шкіри, яка ґрунтується на засадах мікроскопічно контролюємої хірургії. Параметри обчислення форми та розмірів операційної рани згідно до запропонованої математичної моделі дозволяє визначати оптимальні параметри обсягів та площі гістологічного дослідження операційного матеріалу на основі розробки розрахункової просторової геометричної моделі біоптату у вигляді усіченого еліпсоподібного конусу (свідчення про реєстрацію авторського права на твір №104985 Україна "Методика визначення радикалізму видалення пігментних невусів у дітей").

Зважаючи на недостатнє опрацювання проблематики, при хірургічному лікуванні 12 пацієнтів з вродженими гігантськими пігментними невусами застосована методика балонної дермотензії, яка засвідчила гарну результативність в усіх випадках. На основі отриманих даних розроблено діагностично-лікувальний протокол в залежності від віку пацієнтів, згідно до якого, зважаючи на морфо-функціональні особливості шкіри дітей та її кровопостачання, оптимальним для виконання дермотензії є вік старше 3-х років, з урахуванням стану епідермісу та дисплазії артеріол, капілярів і венул.

Для вибору адекватного методу видалення МНШ було проведено визначення рівня CCl_2 /MCP-1, як проонкогенного маркера, в сироватці хворих в післяопераційному періоді при різних методах їх видалення. Отримані результати досліджень виявили, що значно вищі рівні MCP-1 були характерними для груп пацієнтів, в яких проводили висічення пігментних

невусів із залученням впливу хвильової (II група) та теплової (III група) енергій на біологічні тканини. Високі рівні $CCl_2/MCP-1$ в плазмі пацієнтів II та III груп через 12 та 24 годин після операції переконливо свідчать про наявність виразної запальної реакції під впливом термічного пошкоджуючого фактору та обуглення на тканини шкіри, які пов'язані із періопераційною імуносупресією, що залежить від місцевої та системної запальної реакції організму.

Оцінка якості життя після видалення пігментних новоутворень у дітей хірургічним шляхом за модифікованою психометричною шкалою вимушеного вибору оцінок R. Likert серед пацієнтів ретро- та проспективної груп дослідження статистично достовірно засвідчили переваги запропонованої методології лікування пігментних новоутворень перед традиційним способом оперативного втручання, а саме покращення якості життя пацієнтів в 1,17 рази або на 14,5%.

Індекс обґрунтованості біопсій протягом всього періоду дослідження складав – 39,29, при цьому, за ретроспективний період ІОБ знаходився в межах 31,82, а в проспективний період – 66,66, тобто зниження величини індексу відбулось в 2,09 рази, або на 52,27%, тобто необхідне співвідношення кількості біопсій для визначення меланоми шкіри у дітей Вінницької області в ретроспективному періоді дослідження (2009 – 2017 рр.) відносно загальної кількості всіх проведених за даний період біопсій складало 1:31,82 випадків, а в проспективному (2018 – 2020 рр.) дане співвідношення збільшилось до 1:66,66 пацієнтів, що свідчить про об'єктивну ефективність оцінки проведеної клінічної роботи.

Базуючись на фактичному матеріалі, який був отриманий в процесі виконання наукового дослідження, був розроблений покроковий клініко-діагностичний алгоритм лікування меланоцитарних новоутворень шкіри у дітей, який враховував порівняльні дані обох груп дослідження на основі проведених клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, і який в основі своєї функціональної структури враховував не тільки очевидні

клінічні та лабораторні прояви новоутворень безпосередньо на момент проведення діагностичних заходів, але і можливі супутні обтяжуючі фактори, що дозволило значно, в 5,2 рази, зменшити кількість рецидивів патології.

Наукова новизна полягає у тому, що дисертаційна робота представляє собою експериментальне, клінічне та морфологічне дослідження на основі патентоспроможних наукових розробок.

Вперше були вивчені деякі епідеміологічні та клінічні особливості меланоцитарних невусів шкіри серед дітей Подільського етнотериторіального регіону Вінницької області, які показали їх щорічний кількісний приріст протягом останнього десятиліття, у 91,82% осіб мали місце множинні новоутворення, серед яких менше 10 утворень були у 78,55% та більше 10 утворень у 21,45% пацієнтів. Серед дітей загальної групи дослідження в 5,82% спостережень відмічені автоімунні стани, а серед пацієнтів із рецидивним перебігом патології у 83,33% випадків (в 14,43 рази частіше); I – II фото тип шкіри мали 88,0% дітей, при цьому в 11,1% мали місце епізоди сонячних опіків.

Проведена оцінка дерматоскопічних ознак та стану морфологічних структур шкіри при продовженому рості меланоцитарних новоутворень шкіри, визначені та запропоновані діагностичні гістологічні ознаки рецидивних меланоцитарних невусів, які складають чотири різновиди мікроструктури.

Обґрунтовано доцільність радикальних параметрів та форми операційної рани у вигляді усіченого конусу на основі створеної геометричної просторової моделі профілю рани, що сприяло в 5,2 рази зниженню кількості випадків рецидивів патології.

Вперше визначено, що рівень цитокіну CCL₂/MCP-1, як маркер про запального хемокину та клітинної імунної відповіді у дітей з пігментними новоутвореннями шкіри мав мінімальний рівень в усі терміни

післяопераційного періоду після висічення невусів механічним способом, без застосування джерел хвильової та променевої енергії.

Розроблено алгоритм діагностики та комплексного лікування пігментних невусів шкіри у дітей на основі мультидисциплінарного підходу, що дозволило підвищити величину середнього сумарного показника якості життя пацієнтів проспективного періоду на 14,5% порівняно із хворими ретроспективного періоду дослідження (відповідно $4,74 \pm 0,07$ балів проти $4,04 \pm 0,12$ балів, ($p < 0,05$)).

Практичне значення отриманих результатів. Застосування комплексного підходу до визначення основних чинників розвитку та перебігу патології дозволить індивідуалізувати діагностику, тактику лікування та програму реабілітації у дітей з пігментними новоутвореннями шкіри.

Зниження частоти хибно позитивних результатів діагностики меланоцитарних невусів шкіри дозволяє знизити кількість невиправданого видалення доброякісних новоутворень шкіри.

Реалізація можливостей динамічного спостереження дозволить проводити диференційну діагностику між нетиповими доброякісними та диспластичними невусами.

Запропонований покроковий діагностично-лікувальний алгоритм на основі індивідуального підходу в кожному конкретному клінічному випадку може бути широко використаним в практиці дитячої хірургії та онкології для покращення результатів ранньої діагностики та підвищення ефективності без рецидивного лікування меланоцитарних невусів у дітей.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес та практичну діяльність клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, у початковий процес та практичну діяльність кафедри дитячої

хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету, кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Полтавського державного медичного університету, роботу хірургічного відділення КНП «Чернівецька міська дитяча клінічна лікарня ЧМР», хірургічного відділення КНП ЛОР «ЛОДКБ «ОХМАТДИТ», хірургічного відділення КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства», хірургічного відділення ТОВ «Медичний центр імені академіка Юрія Прокоповича Спіженка», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня», хірургічного відділення КНП «ВОДКЛ ВОР».

Ключові слова: меланоцитарні новоутворення шкіри, діти, морфологія, оперативне лікування, операційна рана, рецидив, діагностика, пухлини, модель, епідерміс, дисплазія, артеріоли, капіляри, венули, ускладнення.

SUMMARY

Pasichnyk O.V. – Clinical and epidemiological features of pigmented skin lesions in children and improvement of diagnostics and surgical treatment (experimental and clinical study) - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree Doctor of Philosophy in “Health care” in Specialty 228 – “Pediatrics”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2022.

The study is devoted to the problem of the choice of therapeutic and diagnostic measures and the method of treatment of children with pigmented skin lesions. According to UNICEF, soft tissue tumors in children are at the fourth place in the structure of the disease prevalence, accounting for about 7.0% of all malignancies. An important problem on pigmented skin lesions in children is their timely diagnosis and differential diagnosis, which allows prompt radical treatment. The most informative method of detecting malignant transformation of pigmented skin tumors is their morphological verification, but often biopsy is impossible or

not recommended, because any biopsy can provoke rapid growth and metastasis of the tumor. The choice of the method of skin incision which would have the maximum oncological safety and prevent from recurrency remains challenging nowadays.

The aim of the study was to improve the results of surgical treatment of children with pigmented skin lesions by individual surgical management, development and implementation of new operative approaches with the development of diagnostic and treatment algorithms, prevention of prolonged growth/ recurrence of tumors.

To achieve this goal, an improved method of postoperative wound closure was developed (Patent of Ukraine for invention №121938 Ukraine UA MIIK A61B 17/04) "Method of suturing postoperative wounds with different thickness of subcutaneous fat").

An experimental part of the scientific research revealed that minimal histological and morphometric changes in tissue lesions in skin biopsies of experimental animals were characteristic at all stages of the study in a group of animals which tissue excision was performed with a scalpel, and maximum pathomorphological changes were observed in biopsy with a monopolar coagulator.

A geometric spatial model for determining the radical parameters and shape of the surgical wound during the removal of pigmented skin lesions, which is based on the principles of microscopically controlled surgery, has been developed. Parameters for calculating the shape and size of the surgical wound according to the proposed mathematical model allows to determine the optimal parameters of volumes and areas of histological examination of surgical material based on the development of calculated spatial geometric model of the biopsy in the form of a truncated elliptical cone (copyright №104985 Ukraine "Approach of determination the radical excision of pigmented nevi in children").

Initially, in the surgical treatment of 12 patients with congenital giant pigmented nevi, the technique of balloon dermotension was used, which proved to

be good in all cases. Based on the obtained data, a diagnostic and treatment protocol was developed depending on the age of patients. Taking into account the morpho-functional features of children's skin and its blood supply, age over 3 years was proved to be optimal for dermotension, taking into account the state of the epidermis and dysplasia of arterioles, capillaries and venules.

To select an adequate method of pigmented skin lesions excision, the level of CCL2 / MCP-1 as a prooncogenic marker in the serum of patients in the postoperative period with different methods of their excision was determined. The results of the study revealed that significantly higher levels of MCP-1 were characteristic for groups of patients who underwent excision of pigmented nevi with the influence of wave (group II) and heat (group III) energies on biological tissues. High levels of CCL2 / MCP-1 in the plasma of patients of groups II and III 12 and 24 hours after surgery convincingly indicate the presence of a pronounced inflammatory reaction under the influence of thermal damaging factor and charred skin tissues associated with perioperative immunosuppression, which depends on local and systemic inflammatory reactions of the body.

Assessment of quality of life after surgical excision of pigmented skin lesions in children was performed by a modified psychometric scale of forced selection of R. Likert among patients of retro- and prospective study groups. It showed significant improvement of quality of life after surgical excision in 1.17 times or 14.5%.

The index of validity of biopsies during the entire study period was – 39,29, while in the retrospective part of the study this index was – 31,82, and in the prospective period – 66.66. Thus, the value of the index decreased in 2.09 times, or by 52,27%. Hence, the required ratio of the number of biopsies for skin melanoma in children of Vinnytsia region in the retrospective period of the study (2009-2017), in comparison to the total number of all biopsies performed during this period was 1: 31,82 cases, and in the prospective part (2018 -2020), this ratio increased to 1: 66,66 patients, which indicates the objective effectiveness of the evaluation of clinical work.

Based on the factual material obtained during the research, a step-by-step clinical diagnostic algorithm for the treatment of pigmented skin lesions in children was developed, which took into account comparative data of both study groups based on clinical, laboratory and instrumental studies. Additionally, not only clinical and laboratory features, but also possible concomitant aggravating factors were considered, which significantly reduced the rate of the pathology in 5.2 times.

The scientific novelty is that the dissertation is an experimental, clinical and morphological study based on patentable scientific developments.

For the first time, some epidemiological and clinical features of melanocyte skin nevi among children of Podilskii ethno-territorial area of Vinnytsia region were studied, which showed their annual increase over the last decade. 91,82% of patients had multiple lesions (less than 10 lesions – 78,55% and more than 10 lesions in 21,45% of patients, respectively. Among children of the general group of research in 5,82% of cases autoimmune states were noted, and among patients with recurrent course of pathology these states were found in 83,33% of cases (14,43 times more often); 88,0% of children had skin type I-II, and 11,1% had episodes of sunburn.

The assessment of dermatoscopic signs and the state of morphological structures of the skin with prolonged growth of melanocyte lesions of the skin was done, diagnostic histological signs of recurrent melanocyte nevi, which are four types of microstructure were identified and proposed.

The expediency of radical parameters and shape of the surgical wound in the form of a truncated cone based on the created geometric spatial model of the wound profile was studied, which contributed to a 5,2-fold reduction in the number of recurrences of pathology.

For the first time, the level of the cytokine CCL2 / MCP-1, as a marker of inflammatory chemokine and cellular immune response in children with pigmented skin lesions, was found to be minimal in all postoperative periods after excision of nevi mechanically, without sources of wave and radiation energy.

An algorithm for diagnosis and complex treatment of skin pigmented nevi in children based on a multidisciplinary approach was developed, which allowed to increase the value of the average total quality of life of patients in the prospective period by 14.5% compared with patients in the retrospective period ($4.74 + 0.07$ points against $4.04 + 0.12$ points ($p < 0.05$)).

The practical significance of the results obtained. The usage of a comprehensive approach to determine the main factors of development and course of pathology will allow to individualize the diagnosis, treatment tactics and rehabilitation program in children with pigmented skin lesions.

Reduction of the frequency of false-positive results in the diagnosis of melanocyte skin nevi reduces the number of unjustified removal of benign skin lesions.

Realization of possibilities of dynamic supervision will allow to carry out differential diagnosis between atypical benign and dysplastic nevi.

The proposed step-by-step diagnostic and treatment algorithm based on an individual approach in each case can be widely used in pediatric surgery and oncology to improve early diagnosis and increase efficiency without recurrent treatment of melanocyte nevi in children.

The results of the study are implemented in the educational process and practice of the Pediatric Surgery Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, department of Operative Surgery and Clinical Anatomy of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, department of Radiarion Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, in the educational process and practical activities of the Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology of Bukovinian State Medical University, Department of Pediatric Surgery with Traumatology and Orthopedics of Poltava State Medical University, the work of the pediatric surgical department of Chernivtsi Children's Clinical Hospital, pediatric surgical department of Lviv Regional Clinical Children's hospital "OHMATDYT", surgical department of "Volyn Regional Territorial Medical

Association for the Protection of Motherhood and Childhood”, surgical department of “Acad. Y.P. Spizhenko Medical Center”, surgical department of Zhytomyr Regional Children’s Clinical Hospital, surgical department of Vinnytsya Regional Children’s Clinical Hospital.

Key words: pigmented skin lesions, children, morphology, surgical treatment, surgical wound, recurrence, diagnosis, tumors, model, epidermis, dysplasia, arterioles, capillaries, venules, complications.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є. (2021). Порівняльний аналіз структури шкіри експериментальних тварин при різних видах енергетичного впливу. *Хірургія дитячого віку*, 4(73), 13-23. (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**);
2. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Коробко Є.Ю., Салій Д.Ю., Тарахта А.О. (2021). Піогенна гранульома в дітей (огляд літератури та дані власних досліджень). *Хірургія дитячого віку*, 1(70), 45-54. (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**);
3. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Мотигін В.В., Коробко Ю.Є., Тertiшина О.В. (2021). Просторове обґрунтування лінійних параметрів біоптату в гістологічному дослідженні пігментних новоутворень шкіри у дітей . *Хірургія дитячого віку*, 2(71) , 6-13. (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**);
4. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Мотигін В.В., Коробко Ю.Є. (2020). Методика визначення ступеня радикалізму видалення пігментних невусів шкіри у дітей. *Хірургія дитячого віку*, 4(69), 57-63. (**Фахове видання України**);
5. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Калінчук О.О., Коноплицький Д.В., Блажко С.С. (2020). Деякі питання хірургічної тактики в лікуванні

- пігментних невусів у дітей. *Art of Medicine*, 3(15), 98-105. (**Фахове видання України**);
6. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Калінчук О.О., Коноплицький Д.В., Шавлюк Р.В. (2020). Застосування методу балонної дермотензії в лікуванні уроджених гігантських пігментних невусів у дітей. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я.Ковальчука*, 1(89), 142-147. (**Фахове видання України**);
7. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є. (2021). Просторове математичне обґрунтування форми та параметрів операційної рани під час хірургічного висічення меланоцитарних новоутворень шкіри у дитячому віці. *Вісник стоматології*, 2(115) Т40, 94-99. (**Фахове видання України**);
8. Патент України на винахід №121938 Україна UA МПК А61В 17/04 (2006.1). Спосіб ушивання післяопераційних ран з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини / Коноплицький В.С., Пасічник О.В., Шавлюк Р.В., Дмитрієв Д.В., Калінчук О.О., Коноплицький Д.В., Залецький Б.В.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - №а2019 02336; заявл. 11.03.2019; опуб. 10.08.2020; Бюл. №15;

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є. (2020). Методика ушивання післяопераційних ран у дітей з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини. *Наукове періодичне видання «Медичний форум»*, 21(21), 22-26;
10. Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є., Салій Д.Ю. (2021). Вушні доважки у дітей (огляд літератури та власні спостереження). *Південноукраїнський медичний науковий журнал*, 28 лютого, 34-38;
11. Пасічник О.В., Коноплицький В.С. (2021). The degree of radicalism in the removal of pigmented nevi in children. *Innovative Approaches to Ensuring the Quality of Education, Scientific Research and Technological Processes, Series of monographs Faculty of Architecture, Civil Engineering and Applied Arts Katowice School of Technology Monograph*, 43, 1130-1135;

- 12.Пасічник О.В. (2020). Выбор хирургической тактики в лечении пигментного невуса у детей. *World Medicine Journal*, 1(1), 295-306;
- 13.Пасічник О.В., Коноплицький В.С. (2021). Radicalism of the operating field in the removal of pigmented nevi in children. *Journal of social sciences, nursing, public health and education*, 1, 55-61;
- 14.Авторське право на твір за заявкою с202102988 від 13 травня 2021 р. та свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 104985 від 31 травня 2021 р. Коноплицький В.С., Пасічник О.В., Коноплицький Д.В., Коробко Ю.Є.
/ Методика визначення радикалізму видалення пігментних невусів у дітей.

ЗМІСТ

Анотація	2
Перелік умовних скорочень	16
Вступ	17
Розділ 1. Огляд літератури	24
1.1. Загальне визначення патології та клініко-епідеміологічні особливості меланоцитарних невусів у дітей.....	24
1.2. Класифікація та клініко-морфологічні ознаки пігментних невусів у дітей.....	27
1.3. Методи діагностики меланоцитарних невусів шкіри у дітей	28
1.4. Покази, методи лікування та профілактика ускладнень меланоцитарних невусів шкіри у дітей	38
1.5. Особливості повторних втручань при видаленні пігментних невусів..	42
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	45
2.1. Методики експериментальних досліджень	45
2.2. Матеріали дослідження	49
2.3. Методи обстеження	57
2.4. Методика хірургічного лікування	62
2.5. Методи статистичної обробки результатів досліджень	65
Розділ 3. Порівняльний аналіз структури шкіри експериментальних тварин при різних видах енергетичного впливу	66
3.1. Морфологічні зміни шкіри при різних методах висічення її біоптатів ...	66
3.2. Морфометричні показники біоптатів шкіри у експериментальних тварин різних підгруп дослідження	82
Розділ 4. Клінічна та морфологічна характеристика рецидивних меланоцитарних невусів	90
4.1. Клінічні та дерматоскопічні прояви рецидивних меланоцитарних невусів.....	91
4.2. Морфологічні особливості рецидивних меланоцитарних невусів	95

Розділ 5. Методологія розрахунку та формування операційного доступу при видаленні пігментних новоутворень шкіри у дітей	106
5.1. Створення просторової математичної моделі обґрунтування оптимальних параметрів операційної рани для безрецидивного висічення пігментних утворень шкіри у дітей	106
5.2. Математичне просторове обґрунтування оптимальних параметрів обсягів площі гістологічного дослідження операційного матеріалу	115
5.3. Почергове представлення етапів запропонованої методики видалення пігментних новоутворень шкіри	125
Розділ 6. Розробка раціональних заходів по удосконаленню хірургічного лікування, оцінка результатів та профілактика ускладнень меланоцитарних невусів шкіри у дітей	131
6.1. Застосування методу балонної дермотензії в лікуванні вроджених гігантських пігментних невусів у дітей	131
6.2. Визначення рівнів $CCL_2/MCP-1$ в сироватці хворих дітей з меланоцитарними невусами у післяопераційному періоді при різних методах їх видалення	138
6.3. Оцінка результатів хірургічного лікування ПНШ у дітей	149
6.3.1 Оцінка якості життя пацієнтів з ПНШ	151
6.4. Основи формування діагностично-лікувального алгоритму ПНШ у дітей	157
Розділ. Аналіз та узагальнення результатів досліджень	168
Висновки	183
Практичні рекомендації	186
Список використаних джерел	187
Додаток А	210
Додаток Б	211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГВМН – гігантський вроджений меланоцитарний невус

ВГПН – вроджений гігантський пігментний невус

ДДТ – фотодинамічна терапія

ДІ – довірчий інтервал

ДС – дерматоскопія

ЗНШ – злоякісні повоутворення шкіри

МКХ – мікроскопічно контролюєма хірургія

МНШ – меланоцитарні невуси шкіри

МФТ – мультифокальна флюоресцентна томографія

МЦН – меланоцитарний невус

ОКТ – оптична когерентна томографія

ПН – пігментні невуси

РМН – рецидивні меланоцитарні невуси

ККОД – класичний кут операційної дії

пг/мл – пікограм (10^{-12} г) на мілілітр

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Злоякісні новоутворення шкіри (ЗНШ) поступово виходять на лідируючі позиції в структурі онкопатології в ряді європейських країн та США [206]. В світі щорічно реєструється від 2 до 3 мільйонів первинних випадків ЗНШ та близько 132 тисяч нових випадків меланоми, середньорічний приріст якої складає близько 5%, залишаючись одним із найбільших серед всіх злоякісних пухлин [46, 74].

Підвищена увага до меланоцитарних невусів (МН) пояснюється їх пізньою діагностикою та поганим прогнозом при розвитку на їх тлі меланоми, яка в структурі злоякісних новоутворень шкіри займає до 10%, а в 80% є причиною смерті серед всіх злоякісних новоутворень шкіри [142].

Меланоцитарні невуси відмічаються у 75% представників європеїдної раси, і хоча вони відносяться до доброякісних пухлин меланогенної системи, являються маркером підвищеного ризику розвитку меланоми [38].

В сучасній медичній літературі наводяться дані про частоту рецидивів ПН в межах від 6 до 41%, в тому числі до 20% при амбулаторному лікуванні CO₂ лазером [33, 146, 194].

Дотепер серед клініцистів різного фаху відсутній єдиний погляд на методологію лікування МН та їх рецидивів, особливо в дитячому віці [12, 115].

В зв'язку з цим рецидиви МН після їх видалення, складають актуальну проблему не тільки в клінічній дерматології та косметології, але у першу чергу в дитячій хірургії, так як потребує повторного видалення, часто багаторазового, якщо первинно не застосовувався радикальний хірургічний метод [53].

На сучасному етапі розвитку дерматоонкології існують певні діагностичні технології, які дозволяють зробити заключення про походження новоутворень шкіри та передракових станів шкірних станів [2].

Однак, на жаль, висока собівартість технічного сучасного діагностичного обладнання, необхідність наявності висококваліфікованих фахівців не дозволяє ввести ці методи в повсякденні стандарти діагностики МНШ в теперішній час [68].

Одним із важливих питань вивчення МНШ є вивчення та аналіз динаміки дерматоонкологічної захворюваності для подальшого визначення факторів, що впливають на розвиток та перебіг захворювання, виділення груп ризику, проведення профілактичних заходів [7, 86].

Актуальність даної проблеми пов'язана не тільки із швидким ростом захворюваності на МНШ, але і з появою нових, більш точних методів діагностики та високоефективних хвильових методів лікування, в тому числі у новонароджених дітей [40]. В зв'язку з цим, дана проблема повинна розглядатись як міждисциплінарна, для вирішення якої необхідні зусилля фахівців з хірургії, онкології, дерматології, педіатрії, з метою розробки єдиної тактики діагностики та лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, метами. Дисертаційне дослідження виконано у відповідності до плану реалізації науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії "Розробка та вдосконалення сучасних технологій діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічних захворювань у дітей" за №018U003918 державної реєстрації. Автор в комплексній темі виконав окремі фрагменти дослідження, присвячені покращенню ранньої діагностики та радикального хірургічного лікування меланоцитарних новоутворень шкіри у дітей. У всіх пацієнтів отримані добровільні інформовані згоди на участь в даному клінічному дослідженні.

Мета дослідження: покращити результатів хірургічного лікування дітей із меланоцитарними новоутвореннями шкіри шляхом індивідуалізації вибору методу їх видалення, розробки та впровадження нових модифікацій

операцій з розробкою діагностично-лікувального алгоритму, профілактика продовженого росту/рецидивів пухлинних утворень.

У відповідності із метою були визначені наступні **завдання дослідження**:

1. Вивчити особливості анамнезу та визначити обтяжуючі соматичні фактори прогностичного ризику у пацієнтів різного віку з пігментними новоутвореннями шкіри в рамках проведених досліджень.

2. Провести експериментальне дослідження біометричних показників, морфологічних змін та морфо-функціональних особливостей перебігу загоєння повношарових ран шкіри при різних методах енергетичного операційного впливу.

3. Створити просторову геометричну модель розрахунку та формування операційного доступу при радикальному видаленні пігментних утворень шкіри у дітей.

4. Оцінити виразність запальної реакції організму в післяопераційному періоді у дітей із меланоцитарними новоутвореннями шкіри у залежності від методу їх видалення шляхом визначення рівня $CCl_2/MCP-1$ в плазмі крові.

5. Розробити та впровадити в клінічну практику діагностично-лікувальний алгоритм меланоцитарних невусів шкіри у дітей, який спрямований на зменшення кількості рецидивів патології.

Об'єкт дослідження – клінічний перебіг меланоцитарних новоутворень шкіри у дитячому віці.

Предмет дослідження – анамнез, клінічна характеристика, діагностика та лікування пігментних невусів шкіри у дітей, рецидиви захворювання, оцінка результатів хірургічного лікування.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, діагностика та хірургічне лікування пігментних новоутворень шкіри у дітей, експериментальні, математичне моделювання, статистичні, оцінка результатів лікування.

Наукова новизна. Дисертаційна робота представляє собою експериментальне, клінічне та морфологічне дослідження на основі патентоспроможних наукових розробок.

Вперше були вивчені деякі епідеміологічні та клінічні особливості меланоцитарних невусів шкіри серед дітей Подільського етнотериторіального регіону Вінницької області, які показали їх щорічний кількісний приріст протягом останнього десятиліття, у 91,82% осіб мали місце множинні новоутворення, серед яких менше 10 утворень були у 78,55% та більше 10 утворень у 21,45% пацієнтів. Серед дітей загальної групи дослідження в 5,82% спостережень відмічені автоімунні стани, а серед пацієнтів із рецидивним перебігом патології у 83,33% випадків, тобто в 14,43 рази частіше; I – II фото тип шкіри мали 88,0% дітей, при цьому в 11,1% мали місце епізоди сонячних опіків.

Проведена оцінка дерматоскопічних ознак та стану морфологічних структур шкіри при продовженому рості меланоцитарних новоутворень шкіри, визначені та запропоновані діагностичні гістологічні ознаки рецидивних меланоцитарних невусів, які складають чотири різновиди мікроструктури.

Обґрунтовано доцільність радикальних параметрів та форми операційної рани у вигляді усіченого конусу на основі створеної геометричної просторової моделі профілю рани, що сприяло в 5,2 рази зниженню кількості випадків рецидивів патології.

Вперше визначено, що рівень цитокіну $CCL_2/MCP-1$, як маркер прозапального хемокину та клітинної імунної відповіді у дітей з пігментними новоутвореннями шкіри мав мінімальний рівень в усі терміни післяопераційного періоду після висічення невусів механічним способом, без застосування джерел хвильової та променевої енергії.

Розроблено алгоритм діагностики та комплексного лікування пігментних невусів шкіри у дітей на основі мультидисциплінарного підходу, що дозволило підвищити величину середнього сумарного показника якості

життя пацієнтів проспективного періоду на 14,5% порівняно із хворими ретроспективного періоду дослідження (відповідно $4,74 \pm 0,07$ балів проти $4,04 \pm 0,12$ балів, ($p < 0,05$)).

Практичне значення отриманих результатів. Застосування комплексного підходу до визначення основних чинників розвитку та перебігу патології дозволить індивідуалізувати діагностику, тактику лікування та програму реабілітації у дітей з пігментними новоутвореннями шкіри.

Зниження частоти хибно позитивних результатів діагностики меланоцитарних невусів шкіри дозволяє знизити кількість невиправданого видалення доброякісних новоутворень шкіри.

Реалізація можливостей динамічного спостереження дозволить проводити диференційну діагностику між нетиповими доброякісними та диспластичними невусами.

Запропонований покроковий діагностично-лікувальний алгоритм на основі індивідуального підходу в кожному конкретному клінічному випадку може бути широко використаним в практиці дитячої хірургії та онкології для покращення результатів ранньої діагностики та підвищення ефективності без рецидивного лікування меланоцитарних невусів у дітей.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес та практичну діяльність клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, у початковий процес та практичну діяльність кафедри дитячої хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету, кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Полтавського державного медичного університету, роботу хірургічного відділення КНП «Чернівецька міська дитяча клінічна лікарня ЧМР», хірургічного відділення КНП ЛОР «ЛОДКБ «ОХМАТДИТ», хірургічного

відділення КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства», хірургічного відділення ТОВ «Медичний центр імені академіка Юрія Прокоповича Спіженка», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Дисертація представляє собою власне дослідження автора, який здійснив огляд літератури за темою наукової роботи, особисто розробив основні теоретичні та практичні напрямки роботи, визначив мету та завдання дослідження. Дисертантом проведені клінічні дослідження. відпрацьовані методики обстеження пацієнтів у доопераційному періоді, інтраопераційно та після операції. Дисертантом особисто прооперовано 200 дітей із меланоцитарними новоутвореннями шкіри різної локалізації, яким в процесі лікування були усунені проблеми, що пов'язані із існуванням в організмі дитини пухлинних пігментних новоутворень, шляхом виконання радикального оперативного втручання по їх видаленню. Проаналізовані, узагальнені та статистично опрацьовані отримані дані досліджень, вивчені результати лікування дітей із пігментними новоутвореннями шкіри різного віку та статті в залежності від методики хірургічного лікування. Особисто сформульовані висновки та практичні рекомендації. В опублікованих за результатами дисертаційного дослідження наукових роботах основні ідеї та матеріали належать автору.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на: науково-практичній конференції «Історія, сучасний стан та перспективи розвитку надання високоспеціалізованої медичної допомоги дітям області», 2020 р. м. Житомир; III Конгрес Української академії педіатричних спеціальностей «PRIME Pediatrics 2021», Перша міжнародна фахова школа для дитячих лікарів хірургічних спеціальностей "Практична дитяча хірургія" 4 – 5 червня 2021 р., м. Київ; at the 4th International Conference on Anesthesiologists and Surgeons held during March 26, 2021, USA, Massachusetts General Hospital; 1-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Охматдитівські

читання», 23 – 24 вересня 2021 р. м. Київ; XI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину», 12 – 13 листопада 2021 р. м. Вінниця; Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої хірургії», 18 – 20 листопада 2021 р., м. Львів.

Публікації результатів дослідження. Результати роботи викладено у 14 публікаціях (7 у вигляді статей у фахових наукових виданнях рекомендованих до друку ДАК України, з яких - 3 у базі Scopus, 5 – у вигляді тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій). Отримано 1 патент України на винахід та 1 свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертації викладено на 237 сторінках машинописного тексту. Робота складається із вступу, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Робота ілюстрована 77 рисунками, 19 таблицями. Перелік використаних джерел містить 210 посилань, із них 89 – кирилицею, 121 – латиницею і займає 24 сторінки.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Загальне визначення патології та клініко-епідеміологічні особливості меланоцитарних невусів у дітей.

Меланоцитарні, або меланоформні згідно до визначення за МКХ-10 невуси шкіри (МНШ) відносяться до доброякісних новоутворень, які виникають внаслідок проліферації, або через вади розвитку меланінутворюючих клітин – епідермальних та дермальних меланоцитів. МНШ чорного та коричневого кольору містять пігмент меланін, тому коректною є назва патології - "пігментні невуси" (ПН) [15, 121].

Головна функція меланіну полягає у захисті ДНК-клітин від пошкоджуючого впливу ультрафіолетових промінів. Розрізняють вроджені та набуті МНШ, останні виникають як вада розвитку (гамартома). До окремих форм МНШ, що зустрічаються значно рідше та відносяться до набутих ПН, відносяться невус Шпитца, невус Ріда, невус спілус, галоневус, синій невус, для якого характерне розташування в глибоких шарах дерми. Меланоцитарну структуру мають також невуси Ота та Іто, при утворенні яких активні меланоцити не завершують свою міграцію у епідерміс в процесі ембріонального розвитку, а визначаються в дермі [27].

На сучасному етапі розвитку медичної науки, найбільш признаною є теорія неврогенного походження меланоциту, згідно з якою на 6 тижні ембріогенезу меланоцит (меланобласт) починаю свою міграцію із неврального гребінця в ектодерму, в першу чергу в шкіру та ЦНС. В епідермісі меланоцити розташовані дискретно між клітинами базального шару епідермісу серед кератиноцитів у співвідношенні 1:5 або 1:14 в залежності від локалізації, а також у стінці волосяних фолікулів. При дослідженні на світлооптичному рівні – це круглясті клітини, що чітко

виділяються серед оточуючих кератиноцитів насамперед завдяки завжди порожній світлій пухирцеподібній цитоплазмі, що відображає одну із притаманних меланоциту особливостей, а саме, при продукції коричневих гранул пігменту меланіну, безпосередньо в меланоцитах, зазвичай його не знаходять. Пігмент при мікроскопії визначається в оточуючих тканинах позаклітинно, в дермі або в оточуючих кератиноцитах, що вочевидь зумовлено його швидкою евакуацією із меланоцитів по мірі утворення. При цьому ядра меланоцитів мають темне забарвлення, круглясту форму, мономорфні, розташовані ексцентрично. При електронно мікроскопічному дослідженні в меланоцитах визначаються довгі дендритичні гілчасті паростки, що охоплюють кератиноцити, і які проникають майже в усі шари епідермісу утворюючи безперервну мережу між меланоцитами та кератиноцитами. Такою будовою пояснюється пігментація кератиноцитів епідермісу, так звана конституційна пігментація шкіри, особливо при інтенсивному впливі сонячного опромінення на шкіру при так званому загарі [48, 84]. При цьому, деякі дослідники відмічають, що вогнища гіперпегментації характеризуються підвищеною васкуляризацією у порівнянні із здоровою шкірою [127].

Визначається тенденція до більш частішої наявності МНШ у осіб із світлою шкірою, що відповідає I та II фототипам шкіри за Дж. Фітцпатріком у порівнянні з дітьми, що мають більш темний колір шкіри [75].

Розповсюджена також тенденція до наявності більшої кількості невусів і на новонароджених, серед яких МНШ частіше зустрічаються серед світлошкірих пацієнтів [128]. Загалом вроджені МЦН зустрічаються набагато рідше ніж набуті. Тільки близько 2 – 3% новонароджених мають один або більше вроджених МНШ. Зазвичай це спорадичні випадки, а сімейні випадки вроджених невусів зустрічаються рідко [141]. Кількість невусів на шкірі зазвичай досягає максимуму на третьому десятилітті життя, а в послідовному поступово зменшується з віком [182].

Злоякісною пухлиною, яка походить із меланоцитів, є меланома, яка серед дітей в 30% виникає із гігантських невусів та ще в 20% із МНШ середніх та невеликих розмірів [13, 51, 89]. Згідно даних деяких авторів, прогностичний ризик формування меланоми протягом життя при ПН малих розмірів складає 1 – 5%, а при великих – 6,3% [102, 191]. За даними National Cancer Institute, на вік до 20 років припадає до 0,5% всіх випадків меланом, а на вік до 10 років менше 0,05% [206]. Захворюваність на меланому шкіри серед білого населення продовжує збільшуватись за останні 40 років. Найбільша захворюваність на меланому відмічається у Європі, Скандинавських країнах, США, Канаді та Австралії, а смертність досягає 15% [21, 182]. Серед європейського дитячого населення, в середньому, на меланому щорічна захворюваність складає 1:1000000. При цьому частота меланоми у дітей складає до 0,3% серед злоякісних пухлин шкіри та 0,04 – 0,06% від ПН та інших пухлин шкіри [60]. Пік захворюваності на меланому у дітей припадає на вік 15 – 17 років [13].

Причину зростання кількості меланоми шкіри, за рахунок її поширеності серед білого населення країн з високими середньорічними показниками рівня інсоляції, пов'язують із безконтрольною інсоляцією та сонячними опіками, які особливо небезпечні серед новонароджених та дітей молодшого віку. Існують дані, що сонячні опіки отримані у юнацькому віці, підвищують ризик виникнення меланоми шкіри до 80%, а один сеанс загару в солярії на 20% [55].

Меланома приблизно в 50% випадках виникає на тлі МНШ, що зумовлено загальним генетичним дефектом, а саме втратою гетерозиготності у локусі 9p21 хромосоми з мутацією в онкогенні pRAS як в тканині меланоми, так і меланоцитарного невусу, на тлі якого вона розвинулась [38].

Фактор множинності (диспластичний невус-синдром) збільшує ризик розвитку меланоми, при цьому загальна кількість ПН у одного пацієнта, яка перевищує 50 та більше, більше ніж в 3 рази збільшує ризик розвитку

злюкисних новоутворень шкіри. Наявність атипових невусів, з ознаками клітинної дисплазії, є суттєвим фактором ризику малігнізації, при цьому їх розповсюдженість серед білої раси у дітей досягає 7% [205]. Всесвітня асоціація національних інститутів визначила ранню меланому або синдром множинних атипових невусів як FAMM-синдром (Familial Atypic Mole Melanoma Syndrom). За даними World Health Organization Melanoma Program, малігнізація невусів відмічається в 35% випадків у пацієнтів з FAMM-синдромом та в 17% при спорадичних диспластичних невусах [73].

1.2 Класифікація та клініко-морфологічні ознаки пігментних невусів у дітей.

Клінічна та гістологічна діагностика МНШ має значні складнощі не тільки через велику різноманітність та складність своєї будови, але і через те, що існуюча велика кількість термінів-синонімів, часто з епонімічним супроводом призводить до плутанини в класифікації патології та перешкоджає єдиній уніфікованій діагностиці [113]. Загальноприйнято новоутворення шкіри розділяти на злюкисні, доброякісні та пограничні, до яких відносять пухлини та стани, які можуть бути симптомами будь якого захворювання, що має системний характер, а також і метастази [88].

З метою уніфікації класифікації МНШ, в її основу було запропоновано покласти етіопатогенетичний принцип диференціювання [83].

У відповідності до класифікації пухлин шкіри на основі їх гістологічної будови та клінічних особливостей, яка затверджена ВООЗ [WHO Classification of Tumors, 2006], виділяють наступні групи МНШ: I. Меланоцитарні невуси епідермального меланоцитарного походження: А. Три основних типи: 1) інтраепідермальний (прикордонний) невус; 2) інтрадермальний невус; 3) складний невус. Б. три особливих типи: 1) веретенноклітинний (епітеліоїдний) невус; 2) невус із балоноподібних клітин; 3) гало-невус. II. Меланоцитарні невуси дермального меланоцитарного походження: А. Монгольська пляма; Б. Невус Ота; В. Невус Іто; Г. Блакитні

невуси (Ядассона). III. Меланоцитарні невузи змішаного дермального та епідермального походження (комбіновані невузи). IV. Меланоцитарні невузи – попередники меланоми: А. Вроджений невуз; Б. Диспластичний невуз; В. Рецидивуючий меланоцитарний невуз та глибоко пенетруючий невуз [52].

Еволюцію МНШ пов'язують з фазами інволюції меланоциту: меланоцит – невузна клітина – фіброзна тканина. Враховуючи даний факт, з метою проведення диференційного діагнозу із різними дерматозами та пухлинами, шкіри виділяють наступні форми МНШ: пограничний, змішаний, внутрішньодермальний, вроджений та диспластичний [51]. В свою чергу серед диспластичних невусів виділяють два типи спадкові та спорадичні [66, 81].

За діаметром ПН розділяють на невеликі (<1,5 см), середні (1,5 – 20,0 см) та великі (>20,0 см) [209].

Найбільш часто, враховуючи справжню біологічну поведінку МЦН, а саме можливість малігнізації та трансформації у меланому шкіри, всі невузи у дітей клінічно розділяють на набуті та вроджені. До останніх відносять гігантські вроджені меланоцитарні невузи (ГВМН), так як їх формування відбувається між 5 та 24 тижнями гестації через зміни в нейроектодермі, які призводять до нерегулюємого росту меланобластів – клітин попередників меланоцитів [164, 196]. Частота ГВМН при площі більше 9,9 см² серед новонароджених складає 1:20000, а при площі більше 20 см² відповідно 1:500000 випадків, при співвідношенні дівчата/хлопчики від 1,17:1 до 1,46:1 [24, 147, 165]. За локалізацією ГВМН розділяються за принципом можливого розташування елементів одягу, а саме: "плавок", "сорочки", "рукава пальто" тощо [197]. Класифікаційно до ГВМН відносять пігментні невузи із площею більше 20 см², які в свою чергу розділяють на три категорії: G₁ – від 21 до 30 см²; G₂ – від 31 до 40 см²; G₃ – більше 40 см² [184, 203, 207]. ГВМН мають тенденцію до злоякісної трансформації в значному відсотку випадків, тому важливим є ранній початок їх лікування, бажано до пубертатного періоду [82, 139, 173].

1.3 Методи діагностики меланоцитарних невусів шкіри у дітей.

Стадія пухлинного процесу напряму впливає на результат лікування, тому в сучасній літературі виділяють ранній (оцінка клінічної діагностики і експрес-діагностичних тестів), своєчасний (лише радикального хірургічного лікування недостатньо) та пізній (наявність метастазів) рівень діагностики [65, 148].

В сучасних умовах розвитку медичної науки для контролю за ПН застосовують неінвазивні та інвазивні методи діагностики [63, 70].

Найбільш поширеним методом оцінки ПН залишається візуальний огляд неозброєним оком, ефективність якого напряму залежить від компетентності медичного персоналу, який в змозі надати діагностичну оцінку з урахуванням віку пацієнта, фототипу шкіри, факторів спадковості, супутніх захворювань, динаміки змін утворення та ще багатьох факторів, що в своїй сукупності нівелює специфічність та інформативність даного методу. Крім того недостатня кваліфікація фахівця призводить до зростання кількості "необґрунтованих" біопсій та видалень новоутворень шкіри, які б за життя пацієнта не завдали б йому ніякої шкоди [19, 20].

Для зменшення гіпердіагностики використовують цифрове фотографування всіх шкірних покривів з метою моніторингу пацієнтів при численних меланоцитарних новоутвореннях для виявлення в них змін або появи нових елементів. Системи 3D-зйомки дозволяють проводити фотоархівування з обертанням на 360⁰, при якому висока швидкість фотографування дозволяє уникнути рухових артефактів [108, 129, 186].

Дерматоскопія (ДС), або епілюмінесцентна поверхнева мікроскопія, яку у 1987 р. запропонував Н. Rehamberger – неінвазивний паттерн-аналіз аналіз *in vivo*, який дозволяє оцінювати параметри новоутворення шкіри при відповідному збільшенні, завдяки чому стає можливою оцінка пігментації та будови епідермісу, меж дерми і епідермісу та сосочкового шару дерми.

Сьогодні існує велика кількість обладнання для ДС, перелік якого продовжує збільшуватись, поповнюючись більш досконалыми та складними портативними приладами та автоматизованими системами, однією з яких є автоматизований мультиспектральний цифровий аналіз (MelaFind[®], MelaSciences, Inc., Irvington New York) [204]. Основна мета ДС полягає у визначенні показів до біопсії або висічення підозрілого утворення. При проведенні ДС застосовують різні діагностичні алгоритми: ABCDE, діагностичний 7-бальний алгоритм G. Argenziano, метод 11-бальної оцінки за S. Menzies, метод 3-бальної системи оцінки Р. Джор та ін. [47].

Для лікарів, які не володіють великим досвідом ДС, запропонована 3-х бальна система оцінки результатів дослідження, яка була визначена за результатами Консенсусної конференції по дерматоскопії (Consensus Net Meeting on Der-moscopy), (2001), і яка враховує три основних ознаки доброякісності пігментних утворень шкіри: 1. дерматоскопічна асиметрія пігментації і будови; 2. атипова пігментна мережа; 3. біло-голубі структури (комбінація ознак, які раніше відносились до біло-голубого серпанку та структурам регресії) [91]. За даною системою оцінки, наявність двох будь яких ознак визначає високий рівень підозри на меланому [25].

На аналізі характерних ДС ознак пігментних новоутворень запропоновані критерії точного діагнозу, так звані "п'ять загальних дерматоскопічних ознак невоклітинних невусів": ретикулярні, глобулярні, однорідності, зоряної променистості та неспецифічні.

З метою більш точної ідентифікації МНШ використовують метод комп'ютерної ДС (імідж-аналіз), який дозволяє з допомогою цифрової камери фіксувати ДС зображення в пам'яті комп'ютера. Метод архівації фотозображень виявив, що при динамічному спостереженні ПН зазвичай залишаються стабільними, а меланоми мають тенденцію до якісних змін, що особливо важливо при наявності великої кількості атипових невусів [99, 109, 133].

Не зважаючи на високі показники чутливості, до 90%, ДС має низькі показники специфічності, 59%, внаслідок чого результати дослідження можуть мати значні розбіжності в залежності від досвіду лікаря [111, 112, 152].

З метою підвищення об'єктивності та точності ЛС розроблена СІА-скопія (спектрофотометричний внутрішньошкірний аналіз, SIAscopy) – технологія неінвазивної мультиспектральної візуалізації та оцінки пігментації новоутворень шкіри на глибині до 2 мм, яка дозволила підвищити чутливість дослідження до 94%, однак за умов її використання лише спеціально підготовленим фахівцем [114, 198].

В літературних джерелах існує посилення на високу, від 95% до 99%, специфічність спектроскопії комбінаційного розсіювання (Раманівська спектроскопія (С.V. Raman, 1928) при ідентифікації пухлинної тканини. Нажаль, нечисельні дослідження, дозволяють відносити даний метод лише до розряду перспективних методів [150, 161, 200, 201, 210].

Радіоізотопне дослідження (визначення накопичення радіоактивного фосфору, рівень якого при раку перевищує в 3 – 4 рази показники на здорових ділянках шкіри) [26].

Безпечними, швидкими та малоінвазивними є сучасні променеві методи діагностики [110]. Одним з таких методів, який застосовується в діагностиці новоутворень шкіри з 1997 р. є оптична когерентна томографія (ОКТ) [122, 156]. В основі ОКТ знаходиться зондуюче опромінення низькоінтенсивного світла ближнього інфрачервоного діапазону, джерелом якого є суперлюмінісцентний діод, що дозволяють проводити сканування в режимі реального часу, але не дозволяють отримувати зображення окремих клітин [59, 130, 131, 134, 174, 177, 178, 179]. Для подолання цього недоліку ОКТ, E. Jalilian et al., 2020, запропонували підсилити візуалізацію за допомогою використання агрегації малих наночастинок кон'югованих із "біомаркером" меланоми [118, 119, 136]. Даний метод може застосовуватись при визначенні оптимальної площі для біопсії, що дозволяє зменшити

кількість хибнонегативних результатів та помилки у відборі проб [78, 87, 116].

Іншою технологією неінвазивної візуалізації, яка за своїм розрішенням наближається до патоморфологічної, є віддзеркалювана та флуоресцентна конфокальні мікроскопії в режимі ближнього інфрачервоного діапазону лазерного опромінення малої потужності, що мають латеральне розрішення в 1 мкм [124, 126, 131, 177]. Можливість візуалізувати клітинні структури надає переваги конфокальній мікроскопії над іншими неінвазивними методами дослідження ПН [158]. Однак, застосування даної методики в диференційній діагностиці злоякісних утворень із кератиноцитів викликає значні труднощі [14, 112, 170, 171].

Неінвазивною методикою, яка призначена для оцінки клітинних та позаклітинних структур із надвисокою субклітинною дозвільною здатністю є мультифокальна флуоресцентна томографія (МФТ) на основі фемтосекундного лазера, яка часто поєднується із застосуванням оптичної когерентної томографії [118, 149]. Не дивлячись на переваги МФТ, до суттєвих недоліків методу відносяться висока собівартість обладнання, необхідність навчання фахівця, необхідність описової інтерпретації отриманих результатів, яка, в свою чергу визначає певну долю суб'єктивізму дослідника, тривалість дослідження одного новоутворення та труднощами, а іноді неможливістю проведення дослідження в ділянках шкіри в проекції підвищеної екскурсії легень [189].

До методів, які засновані на вивченні механічних властивостей тканин належить високочастотне УЗД, що використовується для діагностики, передопераційного планування та моніторингу характеристик невосів [190]. Неінвазивний, швидкий та легко відтворюваний метод заснований на отриманні зображень за рахунок відбиття ультразвукових хвиль від структур з різними акустичними властивостями [95, 96, 100]. Стандартно використовують 2-мірні лінійні сонограми при зображенні епідермісу від 40 до 100 МГц, або 3-мірні (3D/4D) датчики при частоті від 16 до 20 МГц із

використанням широкополосних технологій, які забезпечують високе розрішення структур на глибині до 7 см [100]. В доповнення УЗД у В-режимі застосовується доплерівське дослідження з метою визначення васкуляризації пухлини [30].

Також до методу, який заснований на вивченні електричних властивостей тканин відноситься електроімпедансна спектроскопія, яка здатна до ідентифікації змін розмірів клітин, їх форми, орієнтації, розташування та структури клітинних мембран шляхом застосування змінного електричного струму при частотах 1 кГц – 2,5 МГц. Метод визначає електричні відмінності між нормальними тканинами та пухлинами на основі порівняння імпедансу різних ділянок шкіри [168]. Однак при високій чутливості (96,6%) метод має низьку специфічність – 34,4% [163].

До технології, принцип якої базується на вивченні електромагнітного опромінення, що випромінює шкіра належить кількісна динамічна інфрачервона візуалізація. Злоякісні новоутворення відрізняється від здорової шкіри за рахунок генерації тепла та кровопостачання внаслідок збільшення швидкості метаболізму, неоангіогенезу та запалення [125, 138]. Експериментальні дослідження довели високу чутливість даного перспективного методу діагностики, але для проведення його необхідною умовою є стандартизоване охолодження шкіри, виконання якого іноді супроводжується великими труднощами [123].

Променеві методи дослідження (УЗД, рентгенографія та СКТ і МРТ з контрастним підсиленням) дозволяють також виключити наявність метастазів у внутрішніх органах [106].

В теперішній час проводяться активні дослідження по запровадженню методу резонансного близькопольного НВЧ-зондування, який заснований на вимірах діелектричної проникності та провідності біологічних тканин. До переваг методу відноситься його неінвазивність та отримання достовірного результату в реальному часі [8, 49].

В останні роки, для діагностики та диференційної діагностики пухлинних утворень, все більш широкого застосування набувають біохімічні та імунологічні тести, спрямовані на визначення пухлинних антигенів та протипухлинних антитіл, з метою безпосередньої специфічної діагностики пухлин на ранніх етапах їх розвитку [115, 116, 183]. Так, надлишкова експресія основних епідермальних протизапальних цитокінів інтерлейкіну- $I\alpha$ та інтерлейкіну- $I\beta$ позитивно корелює із загостренням симптомів злоякісних новоутворень шкіри [166]. За допомогою моноклональних антитіл можливо визначити не тільки гістологічну будову пухлини та її походження, але і її стадійність та ступінь диференціювання [94].

Застосування неінвазивних діагностичних інструментів, які описані вище, сприяє підвищенню точності клінічної діагностики МНШ, що дозволяє виявити на ранніх стадіях злоякісні процеси, і таким чином скоротити кількість необґрунтованих оперативних втручань [181]. Однак на сьогоднішній день "золотим стандартом" діагностики новоутворень шкіри залишається морфологічна діагностика, особливо у випадках, коли візуальна клінічна картина зовсім не співпадає з результатами гістологічної оцінки пухлини [117]. До інвазивних методів діагностики відноситься біопсія та цитологічна діагностика МНШ [122].

Біопсія МНШ – прижиттєвий забір підозрілих тканин з метою подальшої точної діагностики, що полягає в гістологічній верифікації пухлини та визначенні ступеню диференціювання її тканин, що на сьогодні є "золотим стандартом" при визначенні тактики та прогнозу лікування патології. При біопсії шкіри використовують наступні способи набору матеріалу: ексцизійний, пункційний, поверхневий та глибокий бритвенний, кюретаж [44, 67]. Для морфологічної діагностики ПН застосовують ексцизійну біопсію, панч-біопсію (круглий ніж) і шейв-біопсію (бритвена), при яких відступ від меж складає 1 – 2 мм, та які залишають мінімальні рубці [67, 188].

Для підвищення інформативності морфологічних методів в діагностиці ПН застосовується методика етапної цитологічної діагностики (до операції та інтраопераційно), яка дозволяє визначити характер пухлини. На першому етапі виконують цитологічне дослідження препаратів, які отримані за допомогою відбитків, зішкрябів або пунктатів. В подальшому діагноз уточнюють при інтраопераційному цитологічному дослідженні, що дозволяє на протязі 3 – 5 хвилин, безпосередньо в ході операції, отримати додаткову інформацію: остаточно визначається діагноз, визначається ступінь розповсюдженості пухлини, в тому числі і глибина проростання. Для вивчення розповсюдженості клітин ПН за візуальні межі, інтраопераційний набір матеріалу виконують із 4-х точок на відстані 0,3 – 0,5 см від візуальних меж ПН. Із отриманих зразків, дна та країв рани виготовляють зішкряби, що дає змогу контролювати радикальність видалення ПН. Інформаційність методу складає 97% [9].

При визначенні розповсюдження меланоцитарного об'єкту шкіри виникають складнощі із макроскопічною оцінкою їх субклінічного розповсюдження, тому первинно визначений розмір необхідної зони безпеки (площа хірургічного охоплення здорових тканин) при видаленні ПН може виявитись необґрунтовано великим або недостатнім. Зазвичай, при гістологічному дослідженні біоптатів, визначається глибина інвазії та відстань від країв висічення шляхом дослідження паралельних шарів препарату [159].

Однак, при даному методі поза полем дослідження можуть опинитись невусні клітини, які розташовані між поверхнями проведених зрізів біоптата, що представляють собою не попереджуваний ризик рецидивів. Дану небезпеку можливо дещо знизити шляхом збільшення кількості гістологічних зрізів. Крім цього, існує певна складність в тому, що чим більше розміри видаленого утворення, тим більшою залишається відстань між зрізами та тканинами, які піддаються мікроскопії [42].

Для зниження подібних ризиків рецидивів використовуються методи мікроскопічно контролюємої хірургії (МКХ), мета яких полягає у гістологічному підтвердженні повноти видалення проблемних тканин, що містять меланін при максимальному збереженні здорових тканин, що особливо важливо в естетично значимих ділянках (обличчя, відкриті ділянки тіла тощо). Крім того, методи МКХ поєднують з трьохвимірним гістологічним контролем [6].

Існує декілька методів МКХ, кожний із яких має свої переваги та недоліки: 1. Хірургія F. Mohs ("Microscopically controlled surgery"), при якій тканина видаляється у вигляді чаши, переваги – повний контроль країв розрізу, можливість закриття рани шкіри в день операції, недоліки – наявність значної кількості артефактів, що спонукають до помилок, складність та трудомісткість, втрата якості при кріостатному виготовленні зрізів; 2. "Мюнхенський метод" (горизонтальні східчасті розрізи, що дозволяє видалити пухлину у формі циліндру), переваги – чітке визначення повноти видалення тканин за рахунок отримання тканини пухлини в повному об'ємі, збереження умов для повторного проведення досліджень, можливість закриття рани шкіри в день операції, недоліки – обмежена оцінка епідермісу, необхідність багаточисленних зрізів при дослідженні та значного досвіду для інтерпретації отриманих результатів; 3. Метод "Тюбінгентського торта" та "техніка кексу" (біопсія єдиним блоком із виділенням його країв та основи на нативній або фіксованій тканині біоптату), переваги – повний контроль всіх країв біоптату протягом одного сеансу гістологічного дослідження, підходить для великих ("Тюбінгентський торт") та малих ("техніка кексу") обсягів видалених тканин, недоліки – трудомісткий при малих об'ємах видаляємих тканин, середина біоптата погано піддається аналізу; 3.1 модифікація методу – "галета" (додаткове відділення країв та основи біоптата в місцях скупчення меланіну), переваги – повний контроль країв розрізу, недоліки – складний напрямок розрізу та необхідність "подвійного" гемостазу (пухлини та країв розрізу); 3.2 модифікація методу "прямокутна

процедура" (вугловате видалення біоптату для кращого відділення країв розрізу), переваги – можливість повного контролю країв розрізу, недоліки – складний напрямок розрізів та вугловаті ранові дефекти; 3.3 модифікація методу "квадратна техніка" (видалення країв біоптату на фіксованому препараті), переваги – повний контроль країв розрізу, недоліки – внаслідок попередньої фіксації матеріалу рівний розріз з боку периферії утруднений; 3.4 модифікація методу "рів перед валом" (периметральна техніка – спочатку видаляється периметр утворення, а потім центральний фрагмент), переваги – можливість повного контролю латерального краю розрізу, природна первинна локалізація основної пухлинної маси на "початковому місці" за гігієнічними міркуваннями, недоліки – застосування доцільне тільки для поверхневих утворень, так як основа може досліджуватись тільки після периферії; 4. Техніка "нарізки хліба" (вертикальні ступінчасті розрізи), переваги – чітке визначення повноти видаленої тканини при відповідному рівні дослідження, можливе відтворення (повтор) дослідження, простота та відсутність артефактів, недоліки – необхідність виготовлення та аналізу значної кількості тільки випадкових вертикальних зрізів, особливо при великих об'ємах видаляємих тканин, що супроводжується присутністю діагностичних прогалин; 4.1 модифікація методу "техніка картографії" (вертикальні ступінчасті розрізи та додаткові (пробні) зразки із кромки пухлини), переваги – чітке визначення повноти видалення тканини, можливість відтворення (повторного) дослідження та проб, відсутність артефактів, недоліки – громіздке документування локалізації зразків при виготовленні зрізів, наявність діагностичних прогалин при великих об'ємах біоптатів [4, 5, 101, 117, 143].

Проблему відсутності фахівців із сучасних високотехнологічних методів діагностики пропонується вирішувати за допомогою телемедицини (телеконсультації та теленавчання), а саме її вузького напрямку – теледерматології, яка довела свою високу (до 97,7%) точність в діагностиці меланомоцитарних невусів [142].

Деякі автори вважають, що гіпердіагностики МНШ не призводить до таких трагічних наслідків як гіподіагностика, яка завжди пов'язана із погіршенням прогнозу перебігу патології та ризиком для життя пацієнта. Серед основних причин гіподіагностики виділяють невеликі розміри утворення (менше 10 мм), візуальна неоднорідність кольору утворення, без пігментні або мало пігментовані новоутворення, візуально та дерматоскопічно рівні і чіткі контури ПН [74].

1.4 Покази, методи лікування та профілактика ускладнень меланоцитарних невусів шкіри у дітей.

Основною проблемою при лікуванні МНШ, як попередників меланоми, є визначення ступеня ризику, частоти та темпу їх малігнізації. При цьому до групи меланома небезпечних невусів відносять диспластичний невус Кларка, вроджений невоклітинний невус та меланоз передраковий обмежений Дюбрея. Серед них найбільш швидко відбувається злоякісна трансформація диспластичних невусів за рахунок того, що меланоцити, у яких відсутні контакти з будь-якими іншими клітинами, розмножуючись, починають швидко мігрувати та дають метастази. Сучасні дані свідчать про те, що меланома може виникати як в тканині внутрішньо-дермального невусу, так і безпосередньо під ним. Крім того, при гістологічному вивченні будови видалених меланом, у 30 – 50% випадків в тканинах, які межують до країв пухлини, визначались залишкові структури, які гістологічно відповідали МНШ. В зв'язку із даними дослідженнями, сучасні дослідники вважають за доцільне при меланома небезпечних невусах обрання активної тактики, для профілактики меланоми рекомендують видалення ПН за наявності однієї із ознак активації невуса: швидкий ріст невуса, наявність в анамнезі факторів, що сприяють активації ПН (підвищена сонячна інсоляція, тривала травматизація, зміни гормонального фону), наявність в цитограмі ознак проліферації, наявність вогнища “терморозігріву” ПН [10].

За наявності 2 або 3 ознак при оцінці за трьох бальною системою оцінки ДС, рекомендують висікати такі проблемні утворення [25].

При невеликих вогнищах доцільним є близько фокусне рентгенівське опромінення, а при великих вогнищах – дистанційна гамма-терапія. При наявності регіональних метастазів виконують комбіноване лікування, яке складається із передопераційною променевою терапією з послідуочим хірургічним видаленням пухлини одночасно із радикальною лімфаденектомією. До недоліків методу належить можливий розвиток променевих периоститів, перихондроитів кісток черепа, носа, хрящів вушної раковини, кон'юнктивітів, катаракти, деформуючих рубцевих деформацій [23].

Єдиний погляд на проблему хіміотерапії МНШ наразі відсутній, в зв'язку з досить низькою ефективністю методики та високим ступенем рецидивів та значними ускладненнями, а саме: виникнення інтоксикаційного синдрому, утворення тривало існуючих виразок на шкірі тощо [17].

Інтерферонотерапія іноді застосовується у вигляді системного лікування ПНШ, однак її призначення досить обмежене [76]. Після системної інтерферонотерапії спостерігається частий розвиток побічних ефектів у вигляді слабкості, енцефалопатії, анорексії, лейкопенії, тромбоцитопенії, нудоти, діареї. До недоліків інтерферонотерапії необхідно віднести досить високу собівартість процедури при відносно низькому ступені виживності [39].

Метод фотодинамічної терапії (ФДТ) відноситься до сучасних фізичних мініінвазивних методів лікування, що заснований на використанні фотодинамічного пошкодження пухлинних клітин при фотохімічних реакціях [32]. Після введення в організм фотосенсибілізатора проводиться опромінення лазером відповідної довжини хвилі, що призводить до переходу нетоксичного триплетного кисню в цитотоксичний синглетний кисень, внаслідок чого відбувається селективне руйнування клітинних мембран пухлинних клітин без пошкодження здорових клітин [79]. Нажаль метод

ФДТ не дозволяє гістологічно контролювати краї видаленої пухлини, потребує тривалого періоду фотосенсибілізації організму.

З метою профілактики місцевих рецидивів, за умов наявності вогнища “терморозігріву” невусу рекомендують розріз шкіри зміщувати на відстань не менше 0,8 – 1,0 см до периферії від візуальних меж ПН, в залежності від розмірів “пухлинного поля” [10].

Одним із методів лікування МНШ є криодеструкція пухлини, до переваг якого відносять особливу повноцінну регенерацію тканин із збереженням їх форм та функцій, утворенням зазвичай малопомітних м'яких, "фізіологічних" рубців. Однак при видаленні рецидивних форм пухлин шкіри можливості криогенного методу вивчені недостатньо, а покази до його застосування обмежені поверхневими формами новоутворень [64]. Крім того, до недоліків методу належить неможливість гістологічного контролю за краями видаленої пухлини, тривалий період загоєння ранової поверхні, можливе неконтрольоване промерзання з послідуною деструкцією підлеглих тканин, розвитком нейропатії, алопеції тощо [34].

В деяких клінічних ситуаціях виправданим є застосування променевої терапії, яка дозволяє зберігати місцеві тканини, забезпечувати гарні естетичні та функціональні результати [144]. Експериментальні дослідження довели, що охолодження новоутворення при визначених режимах сенсibiliзує клітини до послідуного променевого впливу, що може сприяти підвищенню ефективності лікування [193].

До хірургічних методів лікування МНШ належить електрокоагуляція та кюретаж, при якому обов'язковий захват 5 – 6 мм прилеглої до зони вогнища здорової шкіри. Перевагами методу є простота та швидкість виконання процедури, а до недоліків відносять високу ступінь рецидивів, неможливість отримання адекватного матеріалу для контролю країв видаленої пухлини, що потребує подальшого ретельного спостереження за хворими. Також метод не забезпечує достатній косметичний результат, та має високий ризик пошкодження судин, нервів та зв'язок [35].

Механізм лазерної деструкції полягає в утворенні локального коагуляційного некрозу тканин з чіткими межами під дією неодимового або CO₂-лазеру. За останніми даними в інфрачервоному досягається виражений протипухлинний ефект за рахунок гіпертермії та генерації токсичного синглетного кисню у товщі прилеглих тканин [34, 35]. До недоліків методу належать схильність до утворення келоїдних рубців, неможливість отримання гістологічного матеріалу країв видаленої пухлини.

Хірургічна ексцизія МНШ заснована на висіченні пухлини в межах здорової шкіри з відступом 1,0 – 2,0 см від краю периферійної кайми навколо патологічного вогнища. До недоліків методу відноситься неможливість повної резекції вогнища в естетично значимих зонах та необхідність виконання складних реконструктивних втручань в післяопераційному періоді, які не завжди супроводжуються задовільними естетичними та функціональними наслідками [153].

Оперативне видалення МНШ із одночасним усуненням післяопераційного дефекту є виправданим з позицій сучасної клінічної онкології, із застосуванням методик реконструктивно-пластичної хірургії, а саме: вільної аутодермопластики, шкірно-жирових та шкірно-фасціальних клаптів, шкірно-м'язових клаптів, комбінованих клаптів тощо [29].

Варіантом висічення ПН є операція за Моосом (Mohs), в процесі якої виконується пошарове видалення новоутворення із одночасним гістологічним кріостатних зрізів кожного видаленого шару, завдяки чому досягається максимальне збереження оточуючих здорових тканин, а показник ефективності досягає 97,9%. До недоліків методу відносять необхідність великих затрат часу та засобів, а також спеціально навченого медичного персоналу для проведення операції з послідуєчим морфологічним дослідженням [104].

Як один із компонентів абляції, з метою профілактики розповсюдження пухлинного процесу при оперативному видаленні утворень, застосовується блокада лімфо- та кровообігу розчином Кляйна [18].

Однією із перспективних методик реконструктивно-відновлювального лікування в сучасній дитячій хірургії є попереднє розтягнення ендоекспандером донорської ділянки перед забором повношарового шкірного клапотя, під контролем ендовідеохірургічної техніки [58, 69, 77].

1.5 Особливості повторних втручань при видаленні пігментних невусів.

В практичній діяльності зустрічаються випадки, коли в ділянці видалення ПН з'являються вогнища пігментації. За класифікацією ВООЗ такі невуси виділили в групу "persistent melanocytic nevus", а точніше – "продовжений ріст невуса", так як термін "рецидив" в меншій мірі відповідає гістогенезу цього процесу, так як на тлі рубцевих змін в зоні пігментації визначаються меланоцити або невусні клітини, що залишились після видалення. Виділення продовженого росу невусів в окрему нозологічну одиницю, значимо відображає існуючі диференційно-діагностичні проблеми, що пов'язані із даним феноменом [146]. Найбільш часто продовжений ріст ПН співпадає із гістологічною будовою попереднього невусу. При цьому основною причиною такого перебігу є неповне видалення пігмент продукуючих пігментних клітин, що залягають глибоко в дермі при внутрідермальному варіанті простого та голубого невусів, які можуть локалізуватись в підшкірно-жировій клітковині.

Основним найбільш адекватним без рецидивним методом видалення ПН вважається його ексцизія з послідуною електрокоагуляцією ложа голчастим електродом в межах дерми [12, 145].

У випадку диспластичного невусу, який представлений високо пігментними меланоцитами з ознаками дисплазії, які розташовані тільки в епідермісі, то його продовжений ріст може виникати не тільки внаслідок глибини проростання, а й через радіальне епідермальне розповсюдження диспластичних невусних вогнищ [54, 90, 180].

Деякі дослідники відносяться до повторних втручань при рості ПН, що продовжується, або при рецидиві новоутворень з певною насторогою, вважаючи доцільність такої тактики не завжди виправданою. Однак, при цьому слід враховувати той факт, що така думка часто і не виправдано базується на невеликих і часто на неоднорідних клінічних групах відносно локалізації та гістологічних властивостей пухлин. Разом з тим мало уваги при цьому приділяється особливостям клінічного перебігу росту ПН, що продовжується та рецидивам пухлин, не проводячи первинної кореляції із первинним їх симптомо-комплексом [103, 195].

Якщо при первинних пухлинах на їх клінічний перебіг переважно впливає ступінь злоякісності пухлини, то при рості що продовжується має значення поліфакторність причинно-залежних параметрів, таких як верифікація та ступінь розповсюдженості злоякісного процесу, тривалість існування пухлинного процесу, відповідні адаптаційні можливості меланоцитарної тканини та організму дитини в цілому. Тільки близько 25% клінічно виставлених діагнозів "невус" в подальшому підтверджується гістологічно [72].

Важливим є той факт, що при репігментації рубця цілком закономірно виникає питання про можливість злоякісного процесу або хибній первинній діагностиці, особливо при відсутності первинної гістологічної верифікації невуса [53, 54].

Основні можливості хірургічного лікування при рецидиві та при рості пухлини що продовжується, знаходиться в прямій залежності від характеру збільшення повторного новоутворення та його взаємодії із оточуючими структурними елементами дерми. Загалом, лікування хворих з рецидивами ПН складне, за рахунок того, що новоутворення, які розташовані на фоні рубців після попередніх втручань мають інфільтративний ріст з нечіткими межами [57]. В міжнародних клінічних рекомендаціях рецидиви пухлин шкіри відносять до групи високого ризику повторного рецидиву захворювання. Крім того, після видалення рецидивів пухлин шкіри, частота

повторних рецидивів вище, а прогноз відповідно гірший, ніж при первинних пухлинах [1, 175].

Рецидиви невусів вважаються найбільш складним імітатором меланому (так звана "псевдомеланома") [160].

Діагностичні помилки можуть мати різні причини: недостатність знань, відсутність досвіду роботи фахівця в даній сфері, нетипова локалізація неоплазій, схожість новоутворень між собою [140].

В цілому, найважливішим методом профілактики в перебігу МНШ є скринінг, який за визначенням ВООЗ передбачає ряд заходів, спрямованих на виявлення патології серед практично здорових та безсимптомних осіб за допомогою тестів, обстежень або інших діагностичних заходів, що можуть бути швидко та легко застосовані до цільової популяції [20, 70, 71, 169].

Методи лікування хворих з МНШ мають свої покази та обмеження, які здатні впливати на ефективність та кінцевий результат лікування.

Своєчасна діагностика та диференційна діагностика доброякісних та злоякісних новоутворень шкіри визначає подальшу тактику лікування та прогноз по відношенню до життя та здоров'я пацієнта. Діагностування МНШ з метою профілактики розвитку меланомі має важливе значення для лікарів всіх спеціальностей.

Таким чином, вирішення проблеми своєчасної та повноцінної діагностики МНШ можливе за рахунок застосування комплексного підходу, реалізація якого б стала можливою із впровадженням технологій комп'ютерної обробки інформації в повсякденну практику. Розробка діагностичного алгоритму, з урахуванням клініко-анамнестичних даних та візуальних характеристик, дозволило б подолати недоліки, які притаманні для кожного окремого методу вже на ранніх стадіях, та відповідно індивідуалізувати лікувальний підхід до кожного пацієнта.

В такій ситуації особливої важливості набуває проблема не тільки ранньої діагностики пухлин шкіри лікарями всіх ланок, але і забезпечення

задовільних результатів персоніфікованого без рецидивного лікування патології.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методики експериментальних досліджень

На біоптатах моделей висічених фрагментів шкіри за допомогою різних методів (механічних та фізичних), дана оцінка їх ефективності та патологічного впливу на структурні елементи біологічних тканин.

Вибір в якості експериментальних тварин морських свинок, масою 350 – 400 г та віком 6 – 8 тижнів, був зумовлений тим, що у ссавців даного виду морфологічна будова шкіри дуже близька до будови шкіри людини, і в тому числі за структурою та локалізацією меланоцитарних клітин [11, 22, 43].

Ексериментальний розділ досліджень проводили у відповідності до Європейській конвенції про захист хребетних тварин, з дотриманням основних правил належної лабораторної практики GLP (1981). Комісією з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 2 від 10.02 2022 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально – правовим вимогам відповідно до наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Всіх тварин, як в період двотижневого карантину, так і в період експерименту утримували в умовах віварію на стандартній дієті. Питво не обмежували. Стан здоров'я та вік експериментальних тварин визначався ветеринаром.

В асептичних умовах лабораторна тварина фіксувалась на операційному столі. Анестезію проводили внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію (50 мг/кг). За 30 хвилин до початку анестезії та оперативного втручання, тваринам (морським свинкам), які напередодні не отримували їжі, виконували премедикацію шляхом внутрішньом'язевої ін'єкції: анальгін 50% (10 мг/кг), атропіну сульфат 0,1% (0,1 мг/кг), аміназін 2,5% (0,5 мг/кг). Введеним в наркоз тваринам в ділянці спини проводили депіляцію станком для гоління та обробку шкіри розчином антисептика (2,0% хлоргексидин).

Біопсію шкіри брали в двох симетричних, відносно хребра, ділянках спини, які локалізовані каудальніше рівня XIII ребер (з боку хвоста) та обмежені проекційно нижнім краєм грудної частини трапецієподібного м'язу – зверху та латеральним краєм остюкового м'язу, тобто над дорзальним зубчастим і зовнішнім косим м'язами живота (рис. 2.1).

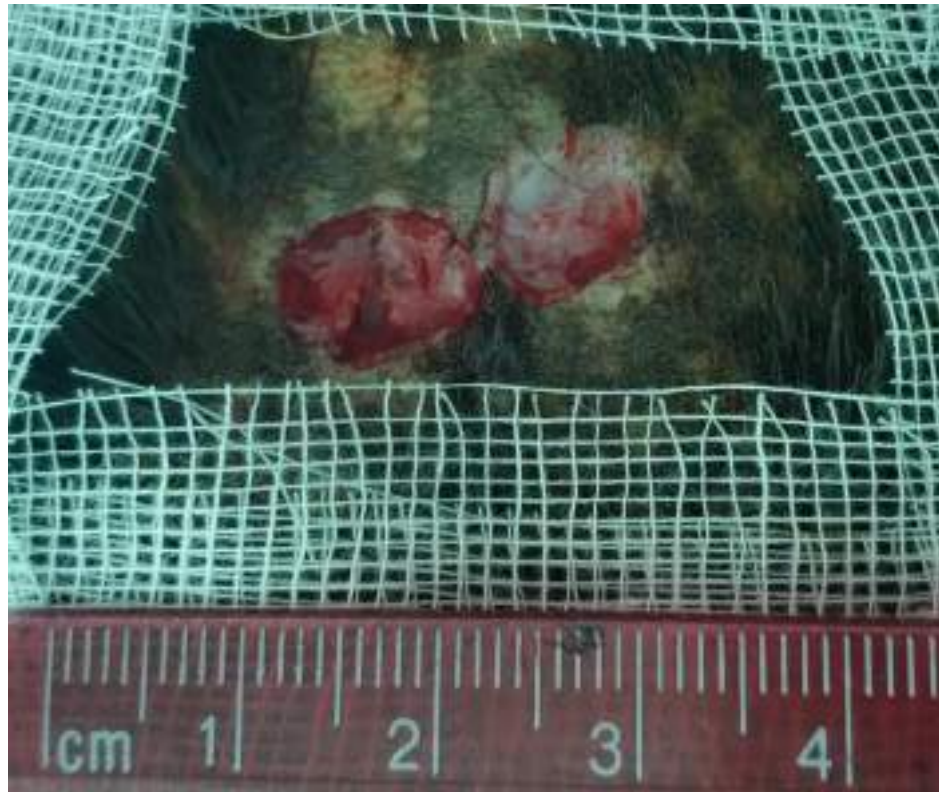


Рис. 2.1. Загальний вигляд місця біопсії шкіри у експериментальної тварини.

Враховуючи недостатній розвиток гіподерми у морських свинок в ділянці спини, з метою попередження пошкодження м'язів в ділянці місця прогнозуємої біопсії, виконували гідропрепаровку в підшкірному шарі шляхом ін'єкції розчину 0,9% NaCl.

Зразки біопсії шкіри представляли собою еліпси 8×12 мм, при цьому центри біоптатів знаходились на відстані близько 25 мм один від одного.

Після висічення біоптатів шкіри всі тварини утримувались в індивідуальних клітках в умовах віварію, а через 24 години розділялись на 3 групи по 5 особин в кожній, в залежності від застосованного методу забору матеріалу з метою подальшого гістологічного дослідження: I група (n=5) –

висічення матеріалу відбувалось гострим шляхом, за допомогою скальпеля. II група (n=5) – висічення матеріалу відбувалось за допомогою лазера хірургічного високо інтенсивного "LIKA-surgeon", виробник ПМПП "Фотонік Плюс", Україна, сертифікат оцінки відповідності UA.TR.001.015917-18. Потужність на виході 10 Вт, довжина хвилі 940 нм. III група (n=5) – висічення матеріалу за допомогою височастотного електрохірургічного апарату "BOWA-ARC 350", виробник "BOWA-electronic GmbH&Co.", Німеччина, в монополярному режимі різки (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Височастотний електрохірургічний апарат "BOWA-ARC 350", виробник "BOWA-electronic GmbH&Co." (загальний вигляд сенсорної панелі).

Розподіл тварин згідно обраного дизайну дослідження відповідно до етапів проведеного експерименту представлено в таблиці № 2.1.

Таблиця № 2.1.

Дизайн експериментального дослідження

Групи тварин	I група n=5	II група n=5	III група n=5
Терміни дослідження			
Інтраопераційний забор матеріалу	I етап експерименту		
	10 зразків	10 зразків	10 зразків
Через 14 днів після оперативного втручання	II етап експерименту		
	10 зразків	10 зразків	10 зразків
Через 28 днів після оперативного втручання	III етап експерименту		
	10 зразків	10 зразків	10 зразків

Загалом	30 зразків	30 зразків	30 зразків
---------	------------	------------	------------

В якості контролю були обрані дві інтактні тварини, у яких забирались зразки шкіри у визачених ділянках, аналогічно як і для решти тварин.

Забрані зразки матеріалу фіксували в розчині нейтрального формаліну. Препарати виготовляли по стандартним методикам, гістологічні зрізи товщиною 5 – 7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном.

Відповідно до завдань дослідження, при проведенні порівняльної оцінки дермальної регенерації ран, як в групі контролю, так серед всіх трьох груп дослідження, після впливу різних методів висічення зразків шкіри в різні терміни дослідження у кожної експериментальної тварини враховувались: стан та структурний склад шарів епідермісу (роговіючого, блискучого, зернистого, шипуватого, базального), дерми (сітчастий, сосочковий); наявність та стан сальних залоз і волосяних фолікулів; стан гіподерми (оцінка вторинного розповсюдження некрозу з дерми та критерії утворення глибини патологічних змін); поширеність набряку, клітинної інфільтрації і крововиливів відповідно до різних шарів шкіри.

Мікроскопію та фотофіксацію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 (МОЗ України Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000) при збільшенні в 100, 200 та 400 разів. Отримували і обробляли знімки, проводили цифрову морфометрію і обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3» (ліцензійна згода № 925113924), що дозволяє проводити 2737 пікселей.

При мікроскопії проводилась оцінка морфологічного стану та складу тканин шкіри у краях і дні рани, наявність патологічних і репаративних змін, їх характер.

2.2 Матеріали дослідження.

Дане дисертаційне дослідження динамічне (за часовими параметрами), виконано на базі клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в період з 2009 по 2020 рр. та складалось із ретроспективного та проспективного етапів дослідження. В групу ретроспективного аналізу увійшли 350 пацієнтів, в тому числі і ті, яким етапне лікування було розпочато раніше зазначеного періоду часу (42 дитини). Групу проспективного аналізу склали 200 пацієнтів різного віку у яких в динаміці лікування вивчались результати клініко-лабораторних, інструментальних та спеціальних методів дослідження. Об'єкт дослідження – медичні карти стаціонарних та амбулаторних хворих з меланоцитарними утвореннями шкіри на різних етапах хірургічного лікування.

Кількісний аналіз пацієнтів загальної групи із ПНШ виявив їх щорічний приріст. Аналізу підлягали дані 528 пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в період 2009 – 2019 рр., а 2020 р. не брався до уваги через карантинні обмеження в зв'язку із корона вірусною інфекцією (COVID-19) (рис. 2.3).

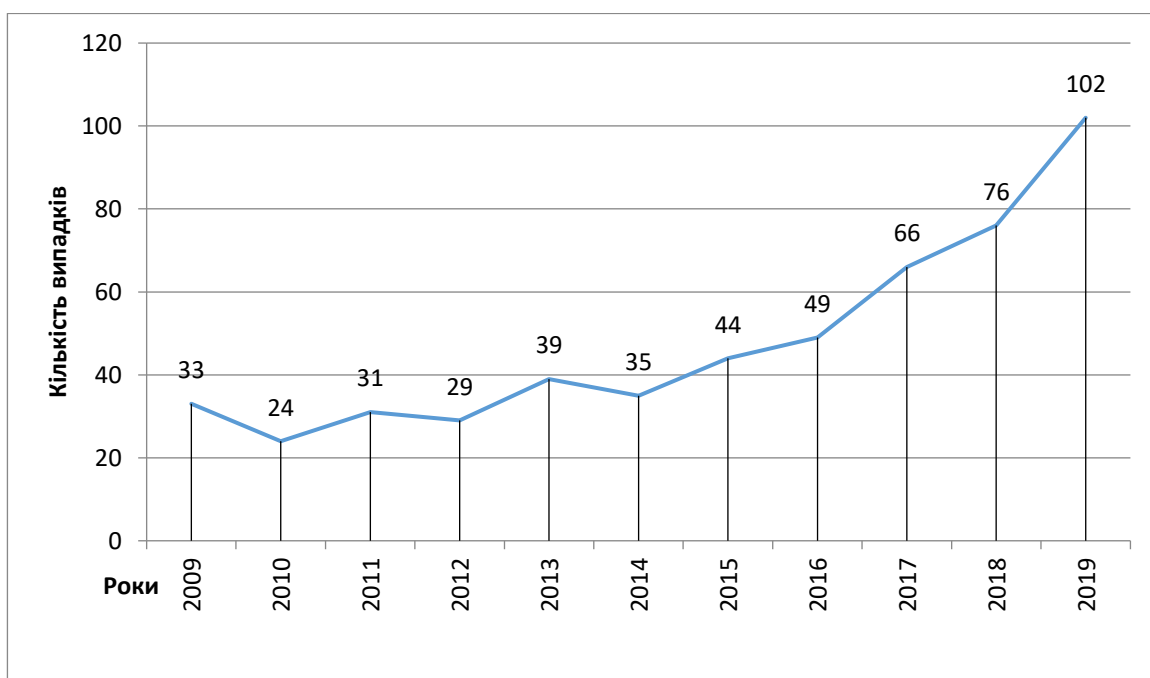


Рис. 2.3. Динаміка кількісного розподілу пацієнтів з ПНШ в період 2009 – 2019 рр.

Критерії включення пацієнтів в групу дослідження:

- Наявність поодиноких та/або множинних пігментних утворень діаметром більше 2 мм на шкірі пацієнтів віком не старше 18 років, у яких клінічно та специфічно верифіковано діагноз ПН ;

- Рецидивні невуси;

- Гігантські вроджені меланоцитарні невуси;

- Меланома шкіри та/або пігментні утворення з підозрою на меланому.

Критерії виключення:

- Наявність важкої соматичної патології, яка може призвести до серйозних ускладнень в процесі обстеження та лікування;

- Наявність локальних дерматологічних станів, таких як псоріаз, актинічний кератоз, atopічний дерматит або пігментна ксеродермія та гострих запальних процесів в ділянці інтересу дослідження;

- Наявність в анамнезі інших активних злоякісних новоутворень та захворювань крові;

- Пацієнти з ослабленим імунітетом та/або імунодефіцитними станами (захворюваннями).

У випадках відповідності, батьки пацієнта підписували інформовану згоду на участь в експерименті.

Всього в дослідження було залучено 550 дітей із ПН, серед них 274 (49,82%) хлопчиків та 276 (50,18%) дівчат. Вік хворих знаходився в інтервалі від 0 до 18 років (рис. 2.4).

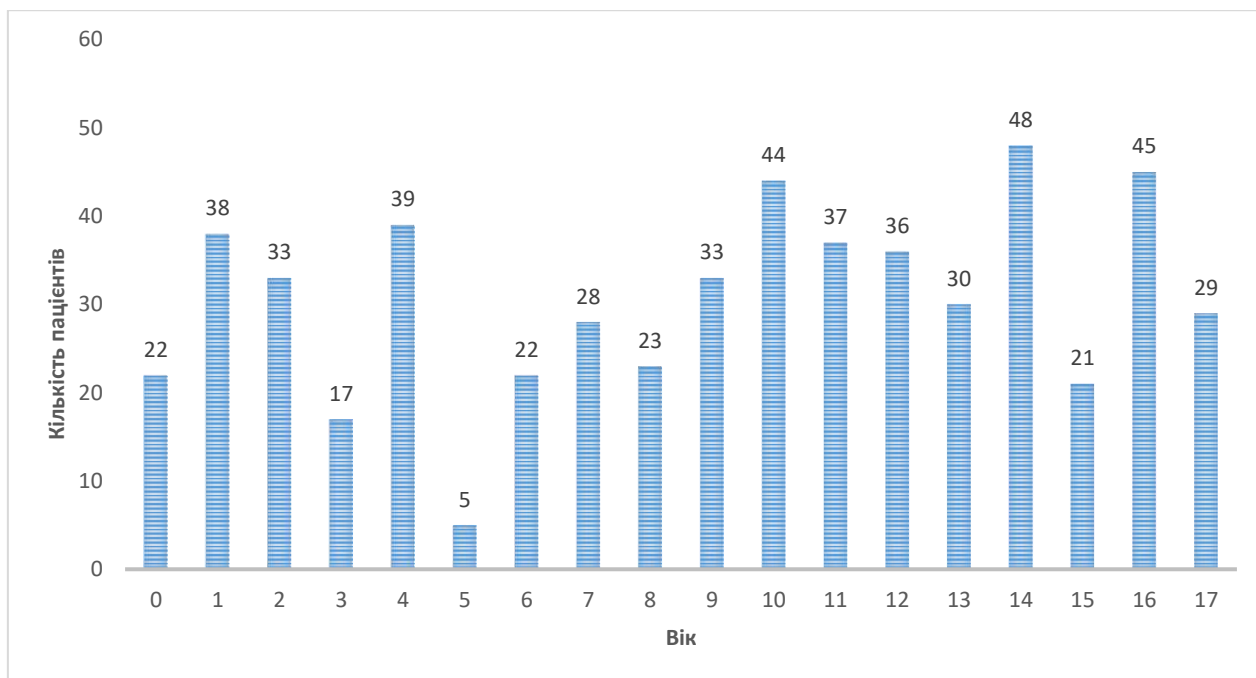


Рис. 2.4. Кількісний розподіл пацієнтів за віком.

Середній вік пацієнтів на момент звернення за медичною допомогою склав $10,96 \pm 2,58$ р.

В своєму дослідженні нами враховувався існуючий класифікаційний розподіл об'єктів за їх розмірами. Вроджені невомеланоцитарні невуси за клінічними ознаками, насамперед із урахуванням розмірів, розділяються на три типи: мілкі (до 1,5 см), середні (від 1,5 до 20,0 см) та гігантські (більше 20,0 см, що займають будь яку анатомічну ділянку або її більшу частину) [41, 151]. У немовлят ПН розділяються на мілкі (менше 0,5 см в діаметрі), середні (0,5 – 0,7 см), великі (>7,0 см у діаметрі в ділянці спинного хребта, сідниць, кінцівок або >12,0 см в ділянці голови) та гігантські (>14,0 см) [61, 62].

В нашому дослідженні, серед 550 пацієнтів, ПН мілких розмірів визначені у 384 дітей, середніх розмірів у 154 та гігантські в 12 випадках (табл. 2.2, рис. 2.5).

Таблиця № 2.2.

Кількісний розподіл пацієнтів за розмірами пігментних утворень

Розмір пігментних утворень	Кількість пацієнтів з пігментними утвореннями	
	Абс.	%
Мілкі	384	69,82
Середні	154	28,0
Гігантські	12	2,18
Всього	550	100

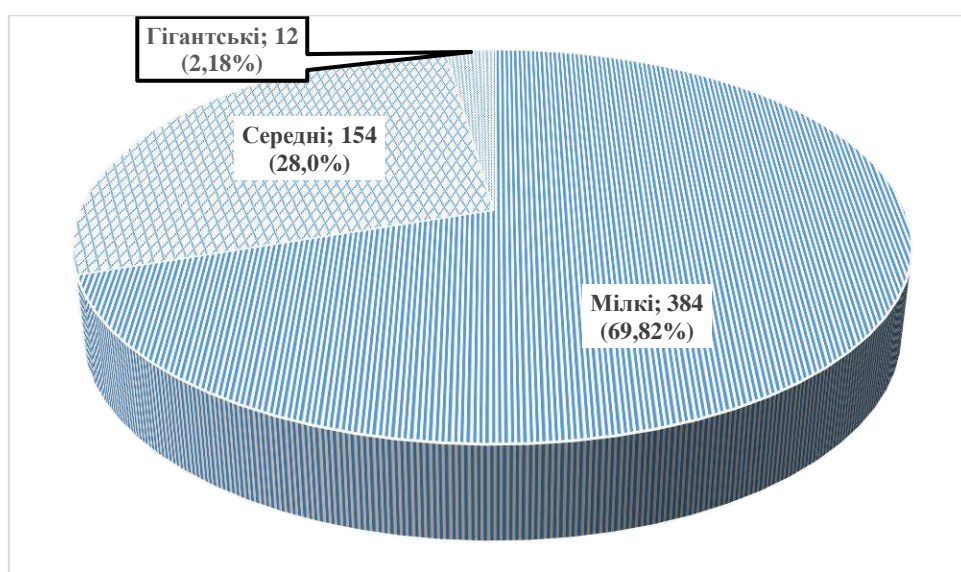


Рис. 2.5. Кількісне співвідношення пацієнтів за розмірами пігментних утворень.

Розподіл пігментних новоутворень за їх локалізацією, з'ясував, що більша кількість 325 (59,1%) пацієнтів, протягом всього періоду дослідження, мали ураження в області голови та шиї (рис. 2.6; табл. 2.3).

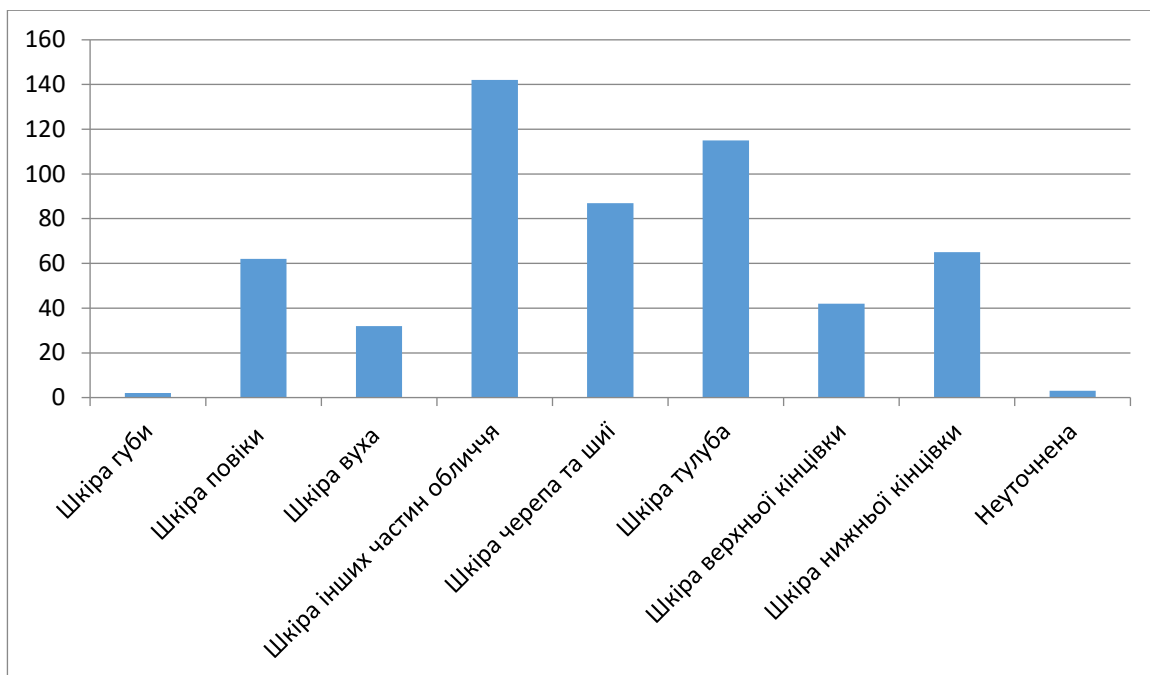
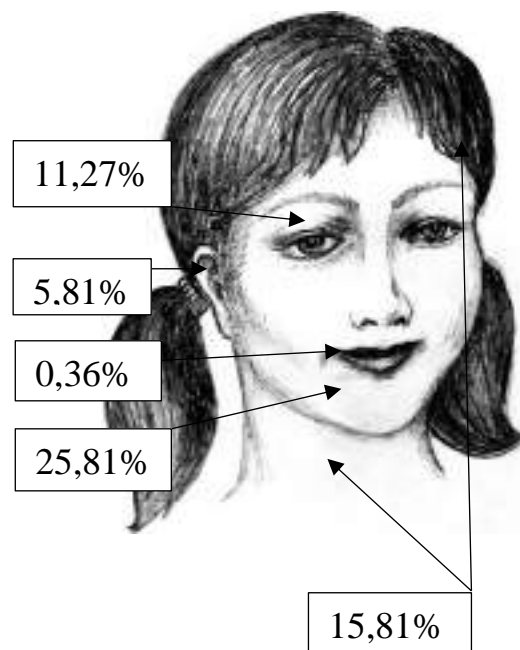


Рис. 2.6. Кількісний розподіл пацієнтів за локалізацією пігментного утворення.

Таблиця № 2.3.

Частота патології за локалізацією.

Локалізація патології	Частота
Шкіра губи	2 (0,36%)
Шкіра повіки	62 (11,27%)
Шкіра вуха	32 (5,81%)
Шкіра інших частин обличчя	142 (25,81%)
Шкіра черепа та шиї	87 (15,81%)
Шкіра тулуба	115 (20,96%)
Шкіра верхньої кінцівки	42 (7,63%)
Шкіра нижньої кінцівки	65 (11,81%)
Шкіра не уточненої локалізації	3 (0,54%)
Всього:	550 (100%)



При аналізі причин звернення дітей за медичною допомогою, з'ясовано, що переважну кількість пацієнтів та їх батьків більш за все турбувала онкологічна настороженість, а в найменшій мірі виникнення змін кольору та розмірів патологічного об'єкту (рис. 2.7).

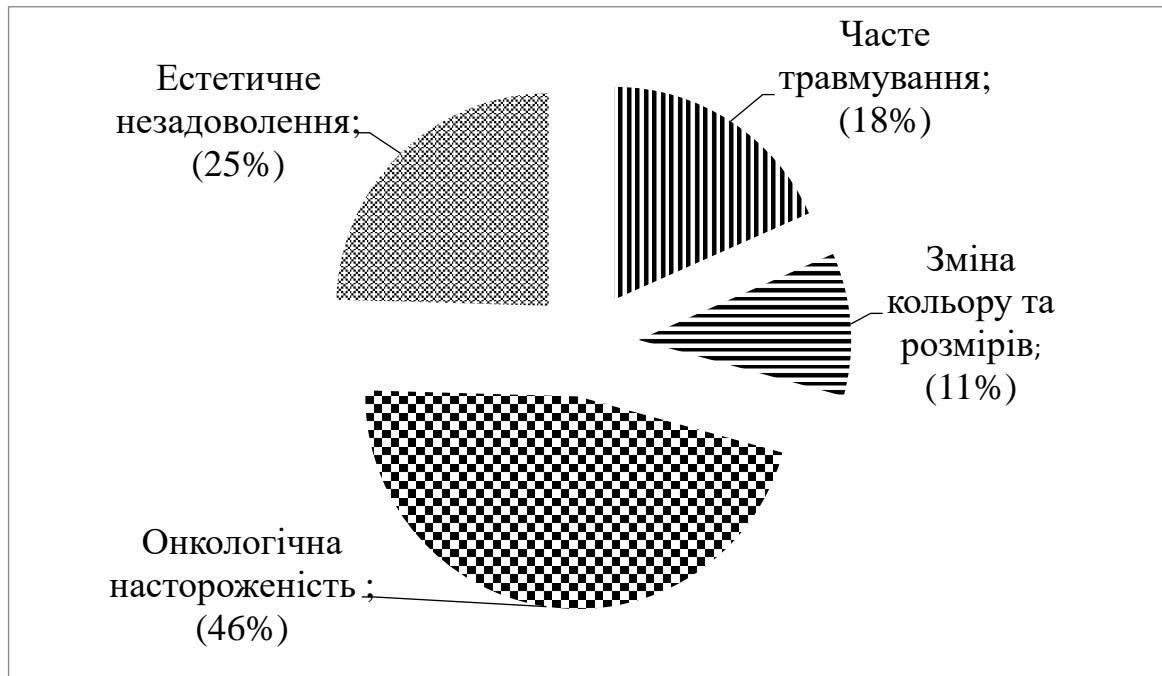


Рис. 2.7. Розподіл пацієнтів за причинами звернення по медичну допомогу за період з 2009 по 2020 рр.

Проведений аналіз показав, що практично половину дітей – 254(46,18%) осіб змусило звернутись за медичною допомогою онкологічна настороженість, 135(24,54%) пацієнтів звернулись через естетичне незадоволення внаслідок існування тих або інших меланоцитарних утворень на шкірі. Часте травмуванні патологічних об'єктів стало причиною до звернення у 101(18,38%) дітей. Зміна розмірів та кольору меланоцитарних утворень стала причиною для звернення по медичну допомогу у 60 (10,90%) дітей.

Проведений порівняльний аналіз причин звернення пацієнтів за медичною допомогою в ретроспективному та проспективному періодах дозволив отримати серед них певні соціально-орієнтовані зміни (рис. 2.8, 2.9; табл. 2.4).

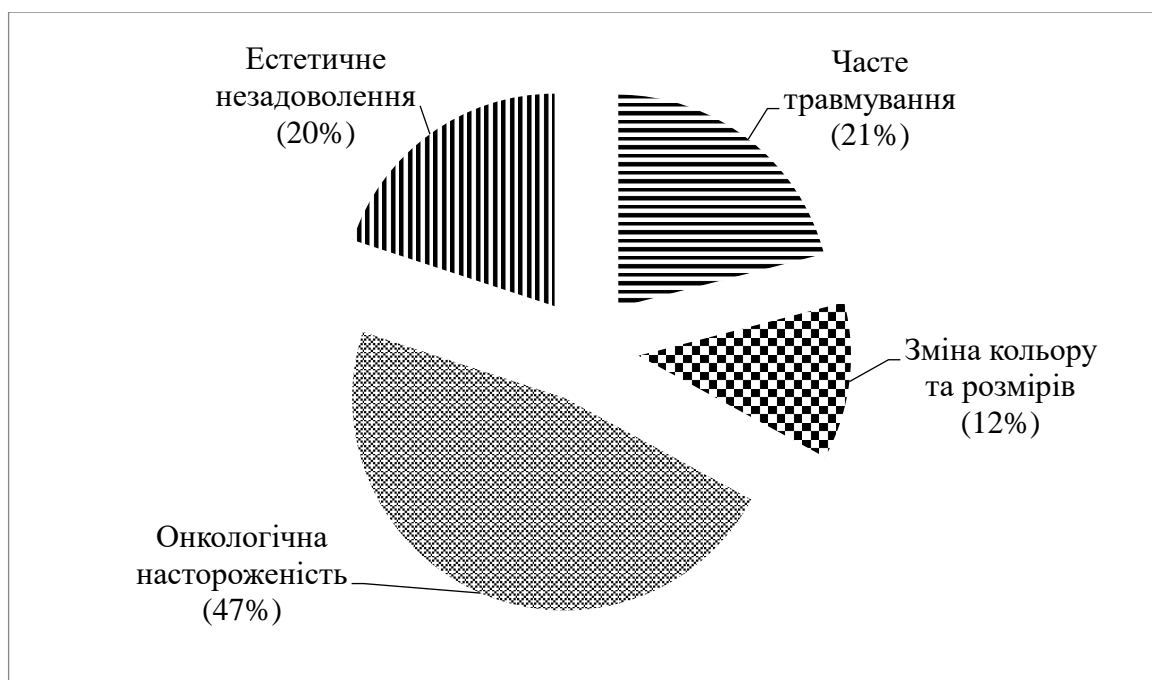


Рис. 2.8. Розподіл пацієнтів за причинами звернення по медичну допомогу за ретроспективний період (2009 – 2017 рр.).

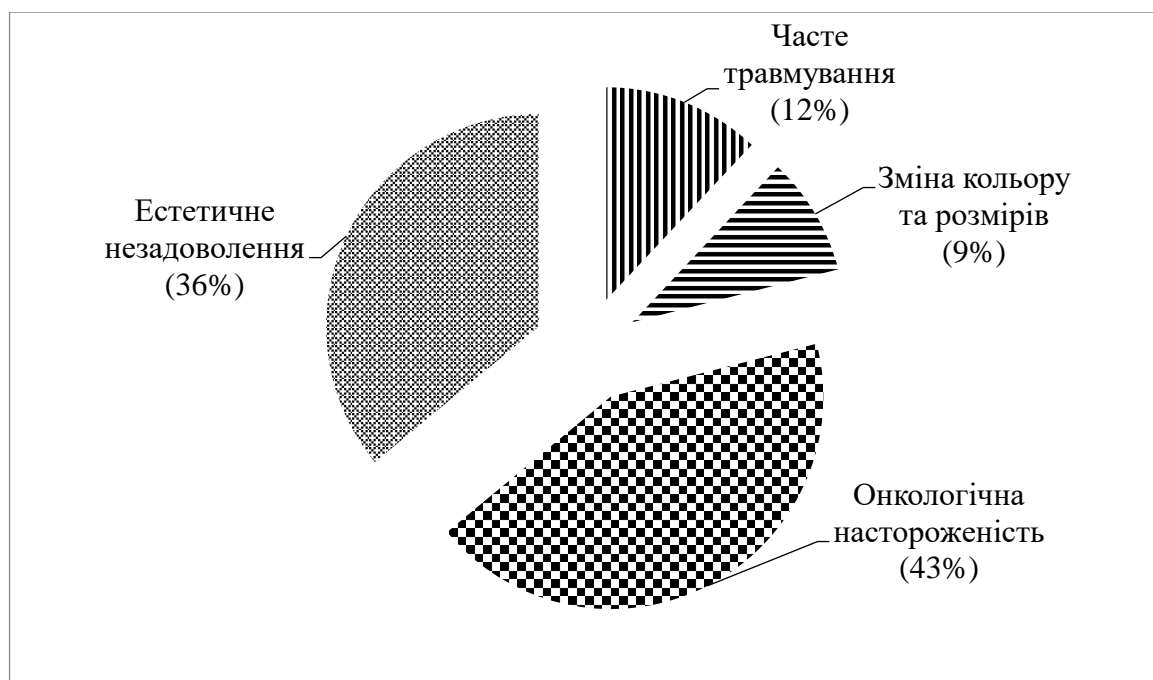


Рис. 2.9. Розподіл пацієнтів за причинами звернення по медичну допомогу у проспективному періоді (2018 – 2020 рр.).

Таблиця № 2.4.

Розподіл пацієнтів ретроспективної та проспективної груп порівняння за причинами звернень по медичну допомогу протягом всього періоду порівняння.

Період \ Причина звернення	Ретроспективний 2009 –2017 рр.	Проспективний 2018 – 2020 рр.	Весь період 2009 – 2020 рр.
Онкологічна настороженість	168 (48,0%)	86 (43,0%)	254 (46,18%)
Естетичне незадоволення	63 (18,0%)	72 (36,0%)	135 (24,54%)
Часте травмування	77 (22,0%)	24 (12,0%)	101 (18,38%)
Зміна кольору та розмірів	42 (12,0%)	18 (9,0%)	60 (10,90%)
Всього:	350 (100%)	200 (100%)	550 (100%)

Так онкологічна настороженість пацієнтів та їх батьків в обидва періоди порівняння була практично однаковою, із зниженням на 5% у проспективному періоді (що може засвідчувати недостатню обізнаність із даною проблемою широких верств населення). Естетична незадоволеність, як причина звернення за медичною допомогою, збільшилась з 18,0% до 36,0% в проспективному періоді дослідження, тобто в 2 рази, що може свідчити про зростання уваги до естетичних норм тіла. Причина частоти травмування утворень знизилась на 10,0%, що засвідчує певне обережне поводження при наявності патології. Зміна розмірів та кольору утворень в проспективному періоді, на жаль, знизилась на 3,0% випадків, що переконує у необхідності проведення більш наполегливої пояснювальної сан. просвітницької роботи серед пацієнтів та їх батьків з питань даної патології.

Поточний аналіз причин звернення за медичною допомогою в різні періоди дослідження може служити в якості певного прогностичного чинника в соціально-значимих ланках питань обізнаності та настороженості серед широкого кола пацієнтів та їх батьків.

2.3. Методи обстеження

Клінічне дослідження: ретельний збір та аналіз даних анамнезу, вивчення фотодокументації, якщо така є в наявності у батьків. При загальному огляді пацієнтів звертали увагу на локалізацію та поширеність патології, кількість пігментних вогнищ та кількість залучених у патологічний процес анатомічних ділянок.

Пошук, виявлення та діагностика меланоцитарних утворень шкіри виконувалась із використанням комплексу діагностичних методів.

Клінічне дослідження включало:

- Ретельний збір та аналіз даних анамнезу, спадковості, конституції, типу шкіри за Т. Фіцпатриком та визначення можливих шкідливих впливів на організм;
- Вивчення фотодокументації пігментних об'єктів шкіри, якщо така є в наявності у батьків;
- Огляд шкіри пацієнта із виявленням всіх без виключення пігментних новоутворень, визначення кількості залучених у патологічний процес анатомічних ділянок;
- Фізикальне обстеження первинного невусного вогнища та зон можливого регіонального метастазування.

При первинному дослідженні пігментних новоутворень використовували мнемонічний клінічний симптомокомплекс діагностики МШ – правило ABCDE (A – asymmetry (асиметрія пігментної плями); B – border (нерівність границь); C – color (нерівномірність забарвлення); D – diameter (діаметр утворення більше 6 мм); E – enlarging (збільшення або еволюція вогнища) [21, 92]. Деякі автори зазначають, що чутливість клінічної диференційної діагностики МШ та невусів при використанні правила ABCDE досягає 90,0%, а специфічність перевищує 90,0% [56].

Клінічна реалізація правила ABCDE виконувалась за допомогою дерматоскопії, в задачі якої в першу чергу входила диференційна діагностика

типових пігментних новоутворень (ПН) з іншими пігментованими новоутвореннями шкіри, такими як себорейний кератоз, гемангіоми, піогенні гранульоми, дерматофіброми тощо. Попередньо оцінювали форму, колір, межі та розміри утворення (кожного), а також динаміку змін за анамнестичними та фотоархівними даними.

Епілюмінісцентну поверхневу дерматоскопію новоутворень виконували за допомогою оптичного поляризованого дерматоскопа "ILLUCO IDS - 1100" (виробництво Південна Корея) з діаметром лінзи 25,0 мм, зазвичай методом кросс-поляризації (рис. 2.10).



Рис. 2.10. Дерматоскоп "ILLUCO IDS - 1100" (загальний вигляд).

При необхідності, для того щоб надати поверхневим шарам шкіри більшої прозорості, застосовували масляну імерсію, контролюючи при цьому знаходження досліджуваного об'єкту по центру контактної плати. Налаштування чіткості зображення проводилось за допомогою фокусуєного кільця при стандартному збільшенні $\times 10$ та освітленні 32 вбудованими світлодіодами (LED), які забезпечують 3 рівня яскравості зображення. Фотофіксація та фото архівація зображень з метою їх динамічного аналізу відбувалось за допомогою адаптеру до смартфона [16].

За отриманими при дерматоскопії даними проводили клініко-морфологічне співставлення структурних особливостей меланоцитарних та немеланоцитарних пігментних утворень шкіри.

За наявності множинних ПНШ, з метою динамічного спостереження за ними та фіксації факту появи нових новоутворень, застосовували систему для автоматичного картування всього тіла BodyStudio ATBM® компанії FotoFinder виробництва Німеччина (рис. 2.11).



А

Б

Рис. 2.11. Система для автоматичного тотального картування тіла BodyStudio ATBM® компанії FotoFinder виробництва Німеччина: А – зовнішній вигляд; Б – flash system.

У всіх хворих з підозрою на МШ в план комплексного обстеження, окрім клінічного, лабораторного та дерматоскопічного досліджень, додатково включали рентгенографія органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини, а при необхідності СКТ/МРТ органів грудної та черевної порожнин.

Ультразвукове дослідження (УЗД). Всім пацієнтам гігантськими ПН та при необхідності проведення диференційної діагностики виконували УЗД новоутворень із доплерівським скануванням за допомогою УЗ апарату

"SAMSUNG H60" (виробник Південна Корея) із лінійним датчиком частотою 5 – 13 МГц (рис. 2.12).



Рис. 2.12. УЗ апарат "SAMSUNG H60" (загальний вигляд).

УЗД виконувалось при первинному обстеженні, в ранньому післяопераційному періоді, а також через 3 та 6 місяців після оперативному втручання. При проведенні диференційної діагностики із судинними, в тому числі лімфатичними, пухлинами/мальформаціями УЗД виконували із пробою Вальсальви.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ). Пацієнти з поширеними, множинними МН, а також для виключення метастазів при МШ виконували МСКТ на томографах різних фірм у зв'язку проведенням

дослідження в різних регіонах за місцем проживання пацієнтів, за вибором батьків. Зазвичай, за необхідністю, дослідження проводилось перед оперативним втручанням, а також через 6 місяців після операції. В деяких випадках дослідження підсилювалось болюсним контрастуванням для кращої візуалізації судин, а також виявлення "харчуючих судин". У пацієнтів віком до 5 років МСКТ виконувалось в умовах загального наркозу. Всього дане дослідження виконане 52 рази у 32 пацієнтів.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). При множинному ураженні двох та більше анатомічних областей, для визначення глибини, топографії та об'єму ураження, визначались покази для МРТ, що в подальшому враховувалось при плануванні обсягу та етапності плану лікування.

Методи морфологічного дослідження. Вилучений матеріал фіксувався 10%-м водним розчином нейтрального формаліну не менше ніж 48 годин, потім його промивали, зневоднювали у системі багатоатомних спиртів висхідної концентрації із подальшим виготовленням препаратів методом стандартної парафінової проводки. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 4 – 5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином з подальшим проведенням мікроскопії готових гістологічних препаратів за допомогою морфометричного комплексу Olympus imaging CORP Model No E – 410 DC 7:4 V D 56547931 при збільшеннях у 100, 200 та 400 разів.

Методика визначення величини $CCL_2/MCP-1$.

З метою визначення рівнів $CCL_2/MCP-1$, як маркера запалення, у всіх пацієнтів проводили забір венозної крові безпосередньо перед оперативним втручанням та через 12 і 24 години після видалення пігментного новоутворення. Набрану кров розміщували у вакутайнерах з EDTA, з метою подальшого отримання плазми шляхом центрифугування. Отриману плазму заморожували та зберігали при температурі -80°C до моменту подальшого дослідження. Метод визначення рівня $CCL_2/MCP-1$ полягав у використанні набору для специфічного імуноферментного аналізу, виробництва Elabscience, Lot TM5TMWVDI, (США), згідно до інструкції виробника. Отримані

результати визначались за рівнем поглинання досліджуваних зразків на Microplate Reader "HUMAREADER", (Німеччина), при довжині хвилі 450 нм. Мінімальна можлива концентрація визначення – 1 пг/мл.

2.4 Методика хірургічного лікування.

Вибір методу лікування пацієнтів з меланоцитарними утвореннями шкіри визначався з урахуванням певних факторів. Основними критеріями у визначенні тактики були:

- Вік пацієнтів;
- Локалізація та поширеність патологічного процесу;
- Клініко-морфологічні (дерматоскопічні) форми патології;
- Попередньо проведене лікування в інших медичних закладах або епізоди самовільного (травматичного) видалення новоутворень;
- Прогресуючий перебіг патологічного процесу.

Методики хірургічного висічення пігментних утворень:

- Стандартне широке висічення: висічення пухлини за стандартами онкохірургії в залежності від стадії захворювання. При локалізації утворення на тулубі відступали до 3-х см від видимого краю пухлини, при видаленні новоутворення на кінцівках, голові та шиї – до 2-х см, рівень глибини висічення – власна фасція підлеглого м'язу. У випадках неможливості співставлення країв рани використовували аутодермальний трансплантат або підшкірні експандери;
- Функціонально-ощадливе видалення: відступ до 1-го см від зовнішнього краю утворення, рівень глибини висічення – до підшкірно-жирової клітковини. При цьому обов'язково враховували напрямки ліній К. Лангера (cleavage lines) (1861) (рис. 2.13);



Рис. 2.13. Орієнтовна схема функціонально-ощадливого висічення новоутворень шкіри голови відповідно до типових ліній мінімального натягу шкіри, вздовж яких спрямовані сили дії, а проміжки, що перпендикулярні даним лініям, знаходяться під максимальним натягненням та мають найбільшу вірогідність розширення.

- Економне висічення: проводилось в проекції зовнішнього краю пігментного утворення, глибина висічення – дерма, до підшкірно-жирової клітковини.

Оптичне підсилення візуалізації операційного поля.

З метою чіткого визначення меж інтраопераційного висічення меланоцитарних утворень, при застосуванні методик мікроскопічно контролюємої хірургії (МКХ), використовували оптичне підсилення шляхом використання операційного мікроскопу та оптичної лупи (рис. 2.14).



А

Б

Рис. 2.14. Прилади оптичного підсилення інтраопераційного зображення: А – операційний мікроскоп ZEISS EXTARO 300 на підлоговому штативі з короткою балкою підвісу; Б – бінокулярна лупа MG81001-А з набором лінз різного збільшення.

Операційний мікроскоп ZEISS EXTARO 300, компанія виробник Carl Zeiss Suzhou, China, Co. Ltd. 2017. Режим білого світла (White Light Mode), який забезпечує світлодіодне джерело TriLed. Фокусна відстань 200 – 430 мм. Збільшення від $\times 2,3$ до 14,0 при коефіцієнтах збільшення $\gamma = 0,4\times; 0,6\times; 1,0\times; 1,6\times; 2,5\times$.

Бінокулярна лупа MG81001-А з Led підсвіткою. Фокусна відстань від 80 до 320 мм. Кратність збільшення: $\times 1,2; \times 1,8; \times 2,5; \times 3,5; \times 7,0$.

2.5. Методи статистичної обробки результатів досліджень

Статистичний аналіз отриманих даних виконували на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм "Statistica 6.1". З метою формування матриці даних використовували програму Microsoft Excel 7.0. Обробка результатів враховувала в собі первинний статистичний аналіз, параметричні тести порівняння залежних вибірок та середніх різниць значень за допомогою t-критерію Стьюдента. Результат формулювали у вигляді середнього арифметичного (M) \pm стандартна похибка середнього (m). Відмінності між отриманими показниками вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

З метою оцінки та порівняння різних показників застосовували ROC (receiver operating characteristic) криву (крива помилок, яка представляє собою графічне відображення чутливості (вісь ординат) та специфічності (вісь абсцис), а площа під кривою (AUC – area under the curve) демонструє точність показника.

РОЗДІЛ III. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ШКІРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ВПЛИВУ

3.1 Морфологічні зміни шкіри при різних методах висічення її біоптатів.

З метою визначення морфологічних змін в будові та характеру реакцій тканин шкіри при різних методах видалення пігментних новоутворень шкіри, як механічних так і при застосуванні різних видів енергії, відповідно до дизайну експериментального дослідження, проведено розподіл тварин по відповідним підгрупам морфологічного дослідження (табл. 3.1).

Таблиця № 3.1.

Розподіл та маркування експериментальних тварин за підгрупами морфологічного дослідження

Групи Підгрупи експериментальних експериментальних тварин тварин	І група висічення скальпелем	ІІ група висічення хірургічним лазером	ІІІ група висічення монополярним коагулятором
Інтраопераційний забор матеріалу (первинний)	2	5	8
Через 14 днів після початку експерименту	3	6	9
Через 28 днів після початку експерименту	4	7	10

Першим етапом експериментального дослідження було вивчення нормальної морфології шкіри у морських свинок.

1 підгрупу експериментальних тварин, група контролю, складала інтактні особини, у яких вивчалась нормальна гістологічна будова всіх шарів шкіри.

У нормі ззовні шкіра представлена багат шаровим пласким епітелієм із ороговінням епідермісу. Підлегла сполучнотканинна основа — дерма — власне

шкіра переходить в підшкірну клітковину (гіподерму, частина якої представлена тонким прошарком жиру, чітка межа між цим переходом відсутня).

Дерма представлена двома різновидами сполучної тканини, які формують сосочковий і сітчастий шари, без чіткої границі між ними. Сосочковий шар виражений нерівномірно, утворений пухкою фіброзною тканиною. В окремих місцях він ледь помітний, подекуди зовнішній рельєф епідермісу повторює контури сполучнотканинних сосочків і значно виступає над сусідніми ділянками шкіри.

Сітчастий шар розвинений добре, утворений щільною волокнистою неоформленою фіброзною тканиною. В цьому шарі визначаються додатки шкіри — волосяні фолікули і тісно зв'язані з ними сальні залози. Стрижні волосся виступають над поверхнею шкіри.

В гіподерму без чіткої межі переходить сітчастий шар дерми. Основою гіподерми є жирова клітковина (так званий білий жир). Адипоцити, що утворюють жирову тканину, складаються в частки, які мають різну форму та величину, що між собою розділені тонкими прошарками пухкої волокнистої фіброзної тканини, в якій проходять нервові структури і кровоносні судини (рис. 3.1, 3.2).

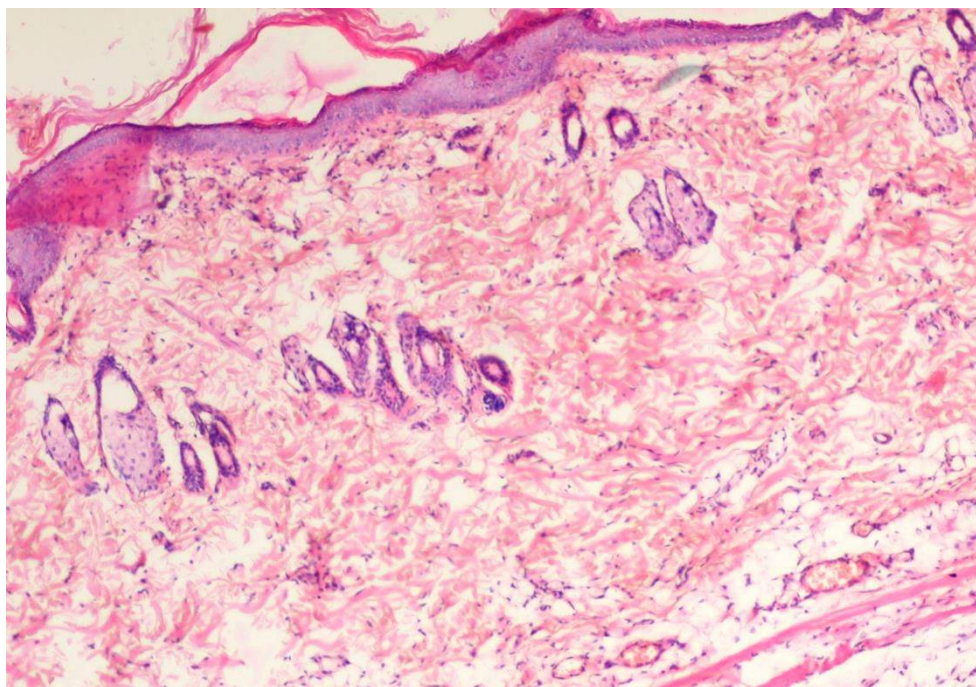


Рис. 3.1. 1 експериментальна підгрупа. Нормальна гістологічна будова шкіри. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.



Рис. 3.2. 1 експериментальна підгрупа. Нормальна гістологічна будова шкіри. Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 100$.

Наступним етапом експериментального дослідження було вивчення морфологічних змін шкіри у морських свинок під впливом різних методів висічення біоптатів в різні терміни експерименту.

2 підгрупа – первинне висічення шкіри скальпелем.

Одразу після висічення скальпелем у досліджуваному біоптаті шкірі загалом визначалась її нормальна гістологічна структура. Епідерміс в краях післяопераційної рани був механічно пошкоджений – розшарований, мали місце вогнищеві субепітеліальні крововиливи та набряк. В підлеглий сполучнотканинній основі — дермі — визначались вогнищеві крововиливи та набряк з розшаруванням колагенових волокон. Мали місце дилатація та повнокров'я судин. Запальна клітинна інфільтрація в цей період ще не визначалась (рис. 3.3).

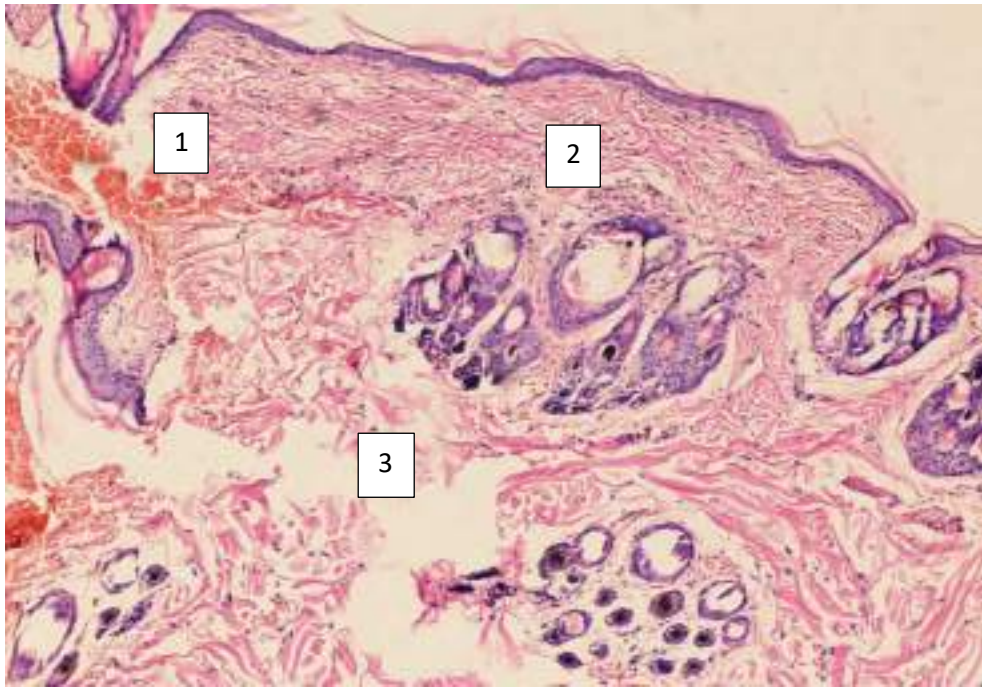


Рис. 3.3. 2 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри скальпелем). Патоморфологічні зміни: вогнищеві субепітеліальні та інтрадермальні крововиливи (1), витончення епідермісу (2), набряк, розшарування колагенових волокон дерми (3). Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

3 підгрупа – первинне висічення хірургічним лазером.

Одразу після висічення біоптату хірургічним лазером у досліджуваній шкірі визначалась також нормальна гістологічна структура. Епідерміс в краях післяопераційної рани був пошкоджений – розшарований, мали місце вогнищеві субепітеліальні крововиливи та набряк. В підлеглий сполучнотканинній основі — дермі — безпосередньо по самому краю спостерігалась вузька смужка коагульованих тканин. Також визначався набряк дерми з розшаруванням колагенових волокон, який був більш розповсюджений і мав більш виражений характер. Крововиливи були відсутні. Мала місце дилатація судин. Запальна клітинна інфільтрація в цей період також ще не визначалась (рис. 3.4, 3.5).

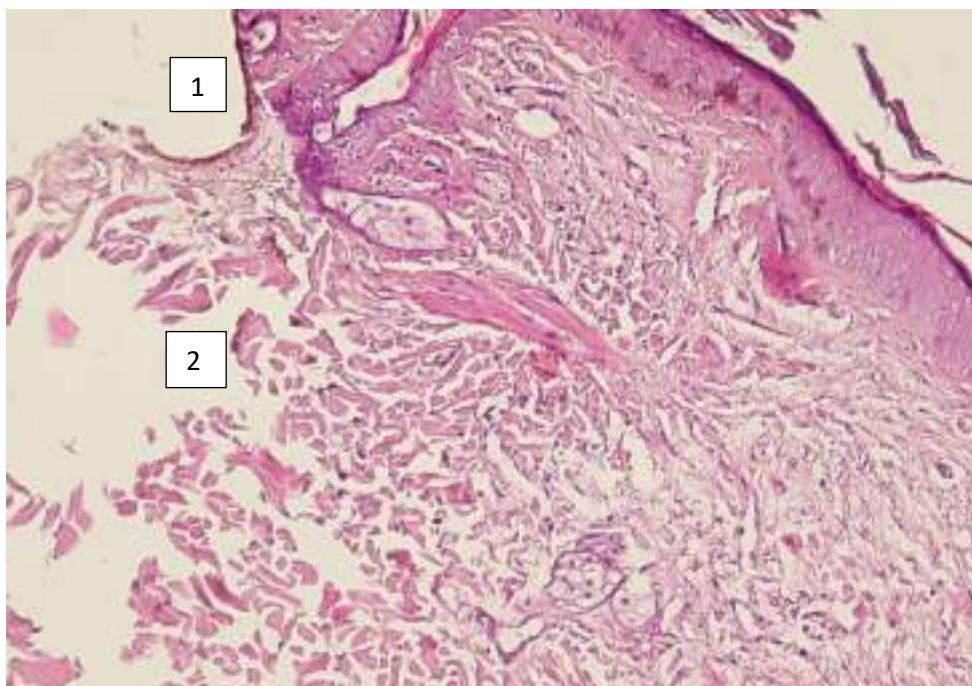


Рис. 3.4. 3 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри хірургічним лазером). Патоморфологічні зміни: відшарування, дистрофічні зміни епідермісу в краях рани (1), виражений набряк, розшарування колагенових волокон дерми на великому протязі від країв рани (2). Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 200$.

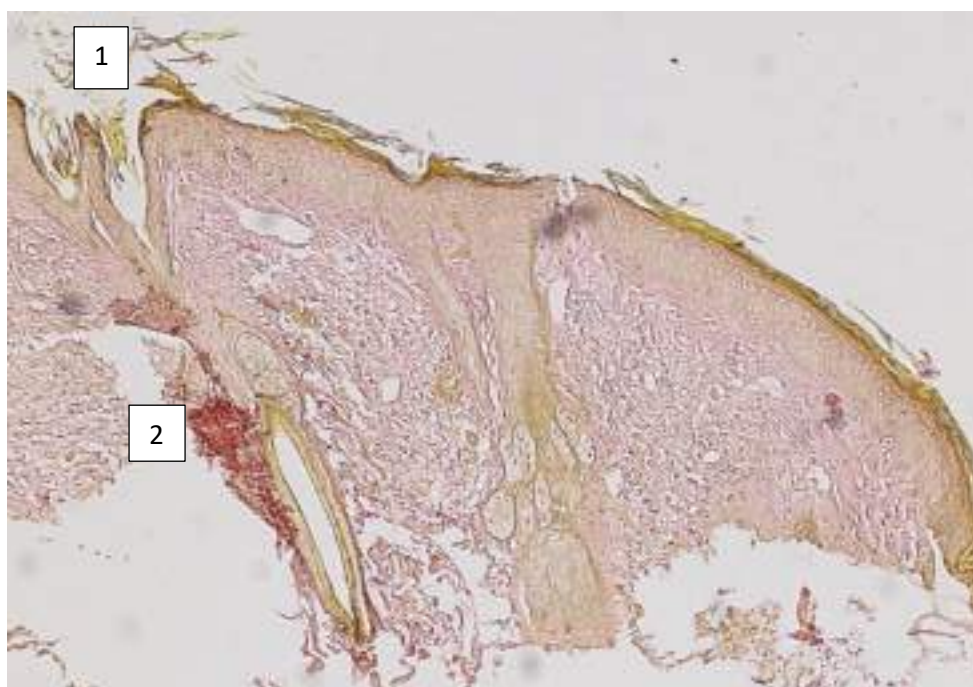


Рис. 3.5. 3 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри хірургічним лазером). Патоморфологічні зміни: відшарування, дистрофічні зміни епідермісу в краях рани (1), виражений набряк, розшарування

колагенових волокон дерми на великому протязі від країв рани (2). Забарвлення за Ван – Гізоном. $\times 100$.

4 підгрупа – первинне висічення монополярним коагулятором.

Одразу після висічення біоптату монополярним коагулятором у шкірі спостерігалась в цілому також нормальна гістологічна структура. Однак, епідерміс в краях післяопераційної рани був значно пошкоджений та частково коагульований – розшарований, мали місце вогнищеві субепітеліальні крововиливи та набряк, на поверхні коагульованого епідермісу мали місце ознаки формування опікового струпа – нашарування фібрину з домішками формених елементів крові. В підлеглий сполучнотканинній основі — дермі — по самому краю визначалась вузька смужка коагульованих тканин. Також визначався набряк дерми з розшаруванням колагенових волокон, який був ще більш розповсюджений і мав більш виражений характер у порівнянні із попередніми підгрупами. Мали місце вогнищеві крововиливи та дилатація судин. Запальна клітинна інфільтрація в цей період також ще не визначалась. (рис. 3.6, 3.7).

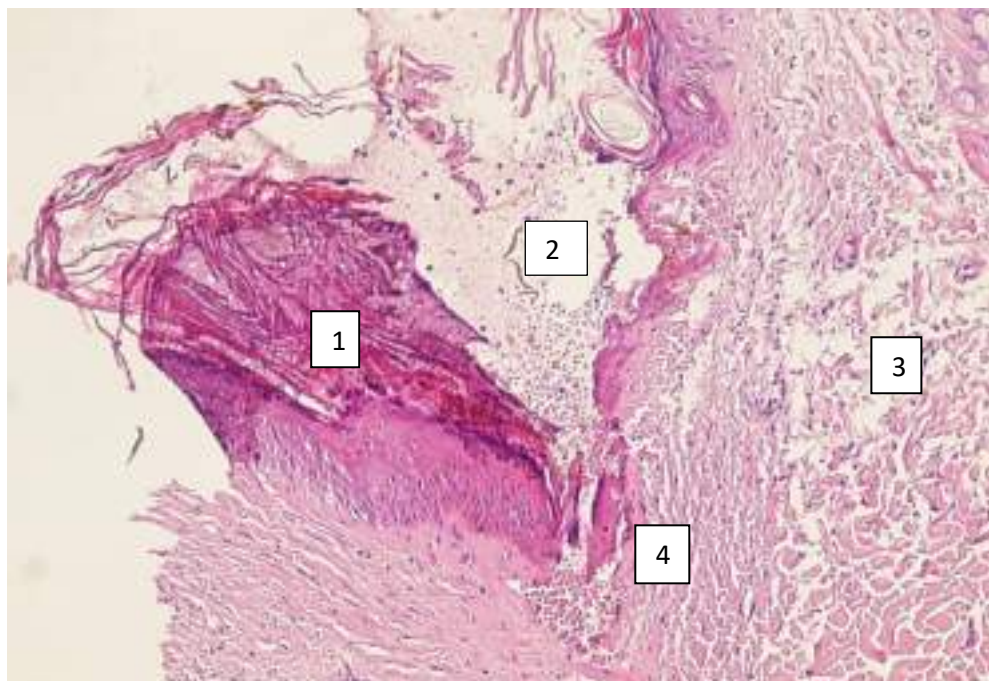


Рис. 3.6. 4 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри монополярним коагулятором). Патоморфологічні зміни: відшарування, дистрофічні та коагуляційні зміни епідермісу в краях рани (1), формування опікового струпа (2), виражений набряк, розшарування колагенових волокон

дерми на великому протязі від країв рани (3), субепітеліальний крововилив (4).
Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

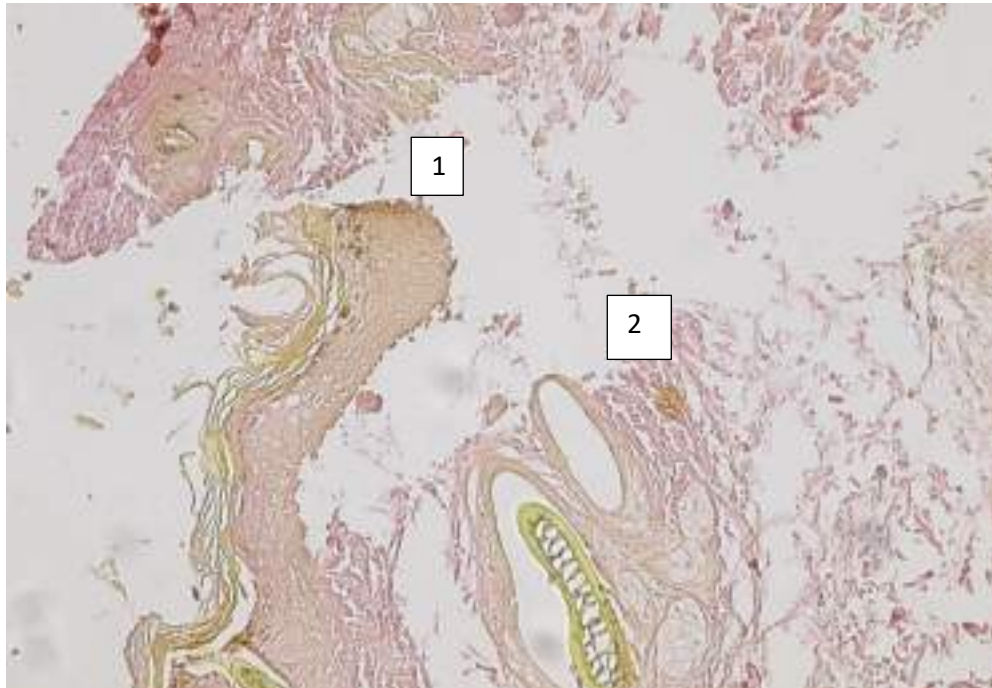


Рис. 3.7. 4 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри монополярним коагулятором). Патоморфологічні зміни: Відшарування, дистрофічні зміни епідермісу в краях рани (1), виражений набряк, розшарування колагенових волокон дерми на великому протязі від країв рани (2). Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 100$.

Морфологічне дослідження біоптатів шкіри на 14 добу експерименту.

5 підгрупа – висічення скальпелем.

На 14 - ту добу від початку експерименту у тварин 5 підгрупи відмічене майже повне загоєння рани. Рановий дефект заповнений тонким «молодим» сполучнотканинним рубцем, повністю епітелізований. Під «молодою» рубцевою тканиною розташована щільна волокниста фіброзна тканина, яка за структурою не відрізнялась від фіброзної волокнистої щільної тканини дерми інтактних тварин. Під нею визначається прошарок жирової тканини гіподерми. Рубцева тканина складається із тонких колагенових волокон і фібробластів, які розташовані паралельно поверхні рани. В зоні рубця й оточуючих тканинах відсутні ознаки запалення та розлади гемомікроциркуляції. В фіброзній тканині

самого рубця кількість кровоносних судин дуже мала, серед них визначаються судини з непрохідним зарослим просвітом (так звана редукція судин), в більш глибоких відділах дерми розташовані судини, що функціонують (рис. 3.8, 3.9).

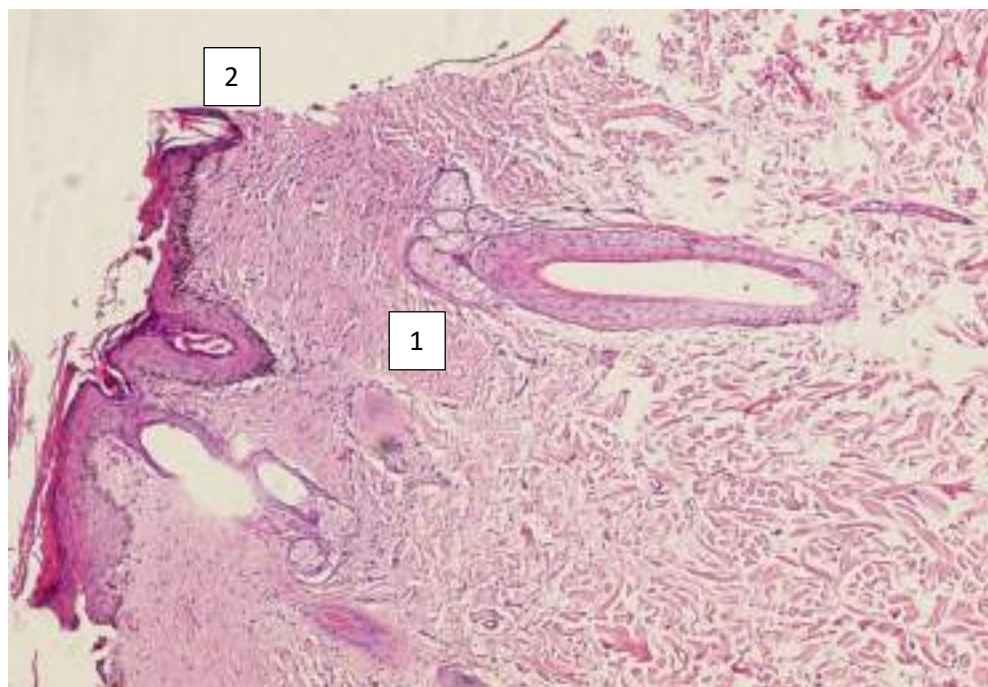


Рис. 3.8. 5 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри скальпелем). Краї рани на 14 добу експерименту: рановий дефект заповнений тонким «молодим» сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2). Зabarвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

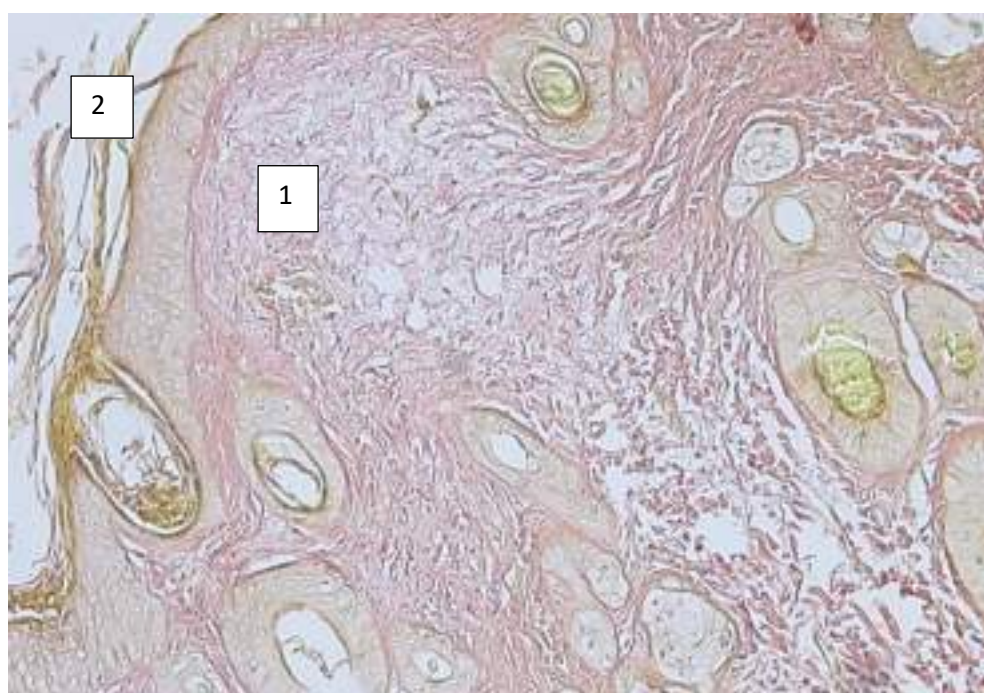


Рис. 3.9. 5 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри скальпелем). Краї рани на 14 добу експерименту: рановий дефект заповнений тонким «молодим» сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2). Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 200$.

6 підгрупа – висічення хірургічним лазером.

На 14 - ту добу експерименту у тварин 6 підгрупи також відмічене майже повне загоєння рани. Рановий дефект заповнений тонким «молодим» сполучнотканинним рубцем, повністю епітелізований. Під «молодою» рубцевою тканиною розташована щільна волокниста фіброзна тканина, яка за структурою не відрізнялась від фіброзної волокнистої щільної тканини дерми інтактних тварин. Під нею визначається прошарок жирової тканини гіподерми. Рубцева тканина складається із тонких колагенових волокон і фібробластів, що лежать паралельно поверхні рани. В зоні рубця й оточуючих тканинах мали місце мінімальні ознаки запалення та розладів гемомікроциркуляції у вигляді незначного набряку дерми та наявності в ній поодиноких лімфогістіоцитарних елементів без ознак нагноєння. В фіброзній тканині самого рубця кількість кровоносних судин дуже мала, серед них визначаються судини з непрохідним зарослим просвітом (так звана редукція судин), в більш глибоких відділах дерми розташовані функціонуючі судини (рис. 3.10, 3.11).

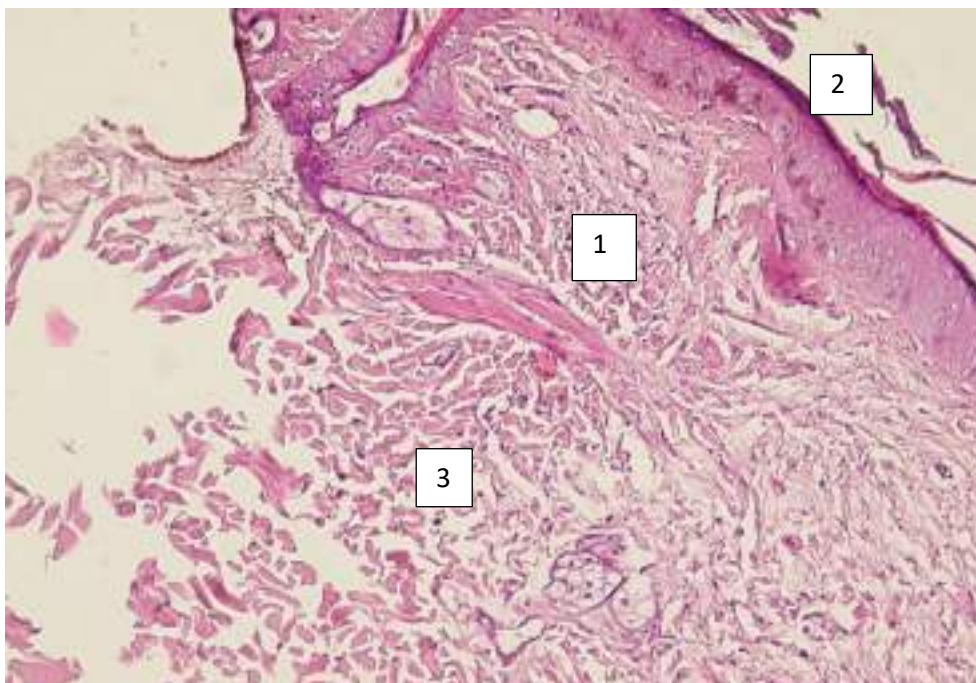


Рис. 3.10. 6 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри хірургічним лазером). Краї рани на 14 добу експерименту: рановий дефект заповнений тонким «молодим» сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2), помірний набряк фіброзної тканини дерми (3). Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

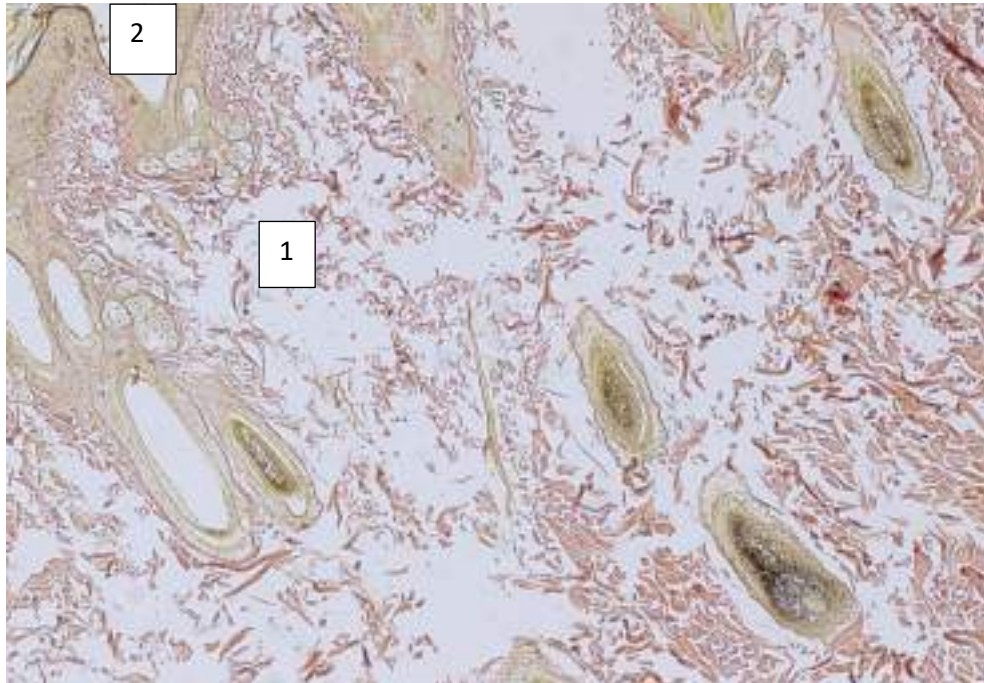


Рис. 3.11. 6 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри хірургічним лазером). Краї рани на 14 добу експерименту: рановий дефект заповнений тонким «молодим» сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2). Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 200$.

7 підгрупа – висічення монополярним коагулятором.

На 14 - ту добу від початку експерименту у тварин 7 підгрупи також відмічене майже повне загоєння рани. Рановий дефект заповнений тонким «молодим» сполучнотканинним рубцем, повністю епітелізований. Під «молодою» рубцевою тканиною розташована щільна волокниста фіброзна тканина, яка за структурою не відрізнялась від фіброзної волокнистої щільної тканини дерми інтактних тварин. Під нею визначається прошарок жирової тканини гіподерми. Рубцева тканина складається із тонких колагенових волокон і фібробластів, що лежать паралельно поверхні рани. В зоні рубця й оточуючих тканинах мають місце більш виражені ознаки запалення та розладів гемомікроциркуляції у вигляді помірного набряку дерми та наявності в ній

лімфогістіоцитарних елементів з домішкою сегментоядерних лейкоцитів. В фіброзній тканині самого рубця кількість кровоносних судин дуже мала, серед них визначаються судини з редукцією судин, а в більш глибоких відділах дерми розташовані функціонуючі судини (рис. 3.12, 3.13).

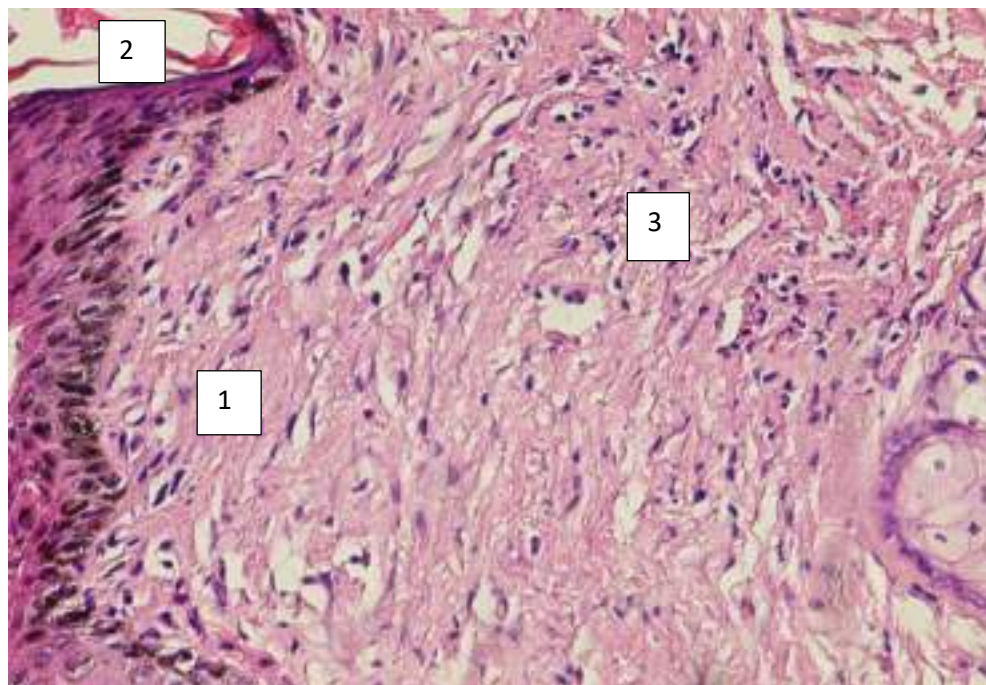


Рис. 3.12. 7 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри монополярним коагулятором). Краї рани на 14 добу експерименту: рановий дефект заповнений тонким «клітинним» сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2), помірний набряк фіброзної тканини дерми (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

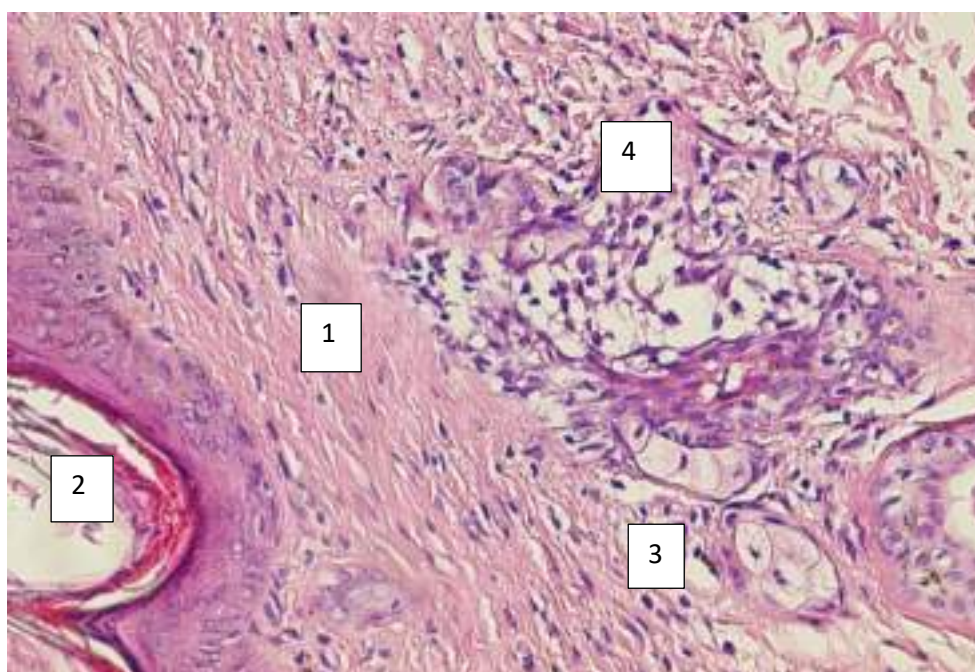


Рис. 3.13. 7 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри монополярним коагулятором). Краї рани на 14 добу експерименту: рановий дефект заповнений тонким «клітинним» сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2), помірний набряк фіброзної тканини дерми (3), помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація з домішкою сегментоядерних лейкоцитів (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

Морфологічне дослідження біоптатів шкіри на 28 добу експерименту.

8 підгрупа – післяопераційна рана після висічення скальпелем.

На 28 - му добу від початку експерименту у тварин 8 підгрупи спостерігалось повне загоєння рани. Рановий дефект був заповнений сформованим сполучнотканинним рубцем, повністю епітелізований. Під рубцевою тканиною розташована щільна волокниста фіброзна тканина, яка за структурою не відрізнялась від фіброзної волокнистої щільної тканини дерми інтактних тварин, під якою визначався прошарок гіподерми. Рубцева тканина складається із тонких колагенових волокон і фібробластів, які розташовані паралельно поверхні рани. В зоні рубця й оточуючих тканинах повністю відсутні ознаки запалення та розлади гемо мікроциркуляції. В фіброзній тканині самого рубця кількість кровоносних судин незначна, серед них визначаються редуковані судини, а в більш глибоких відділах дерми розташовані функціонуючі судини (рис. 3.14, 3.15).

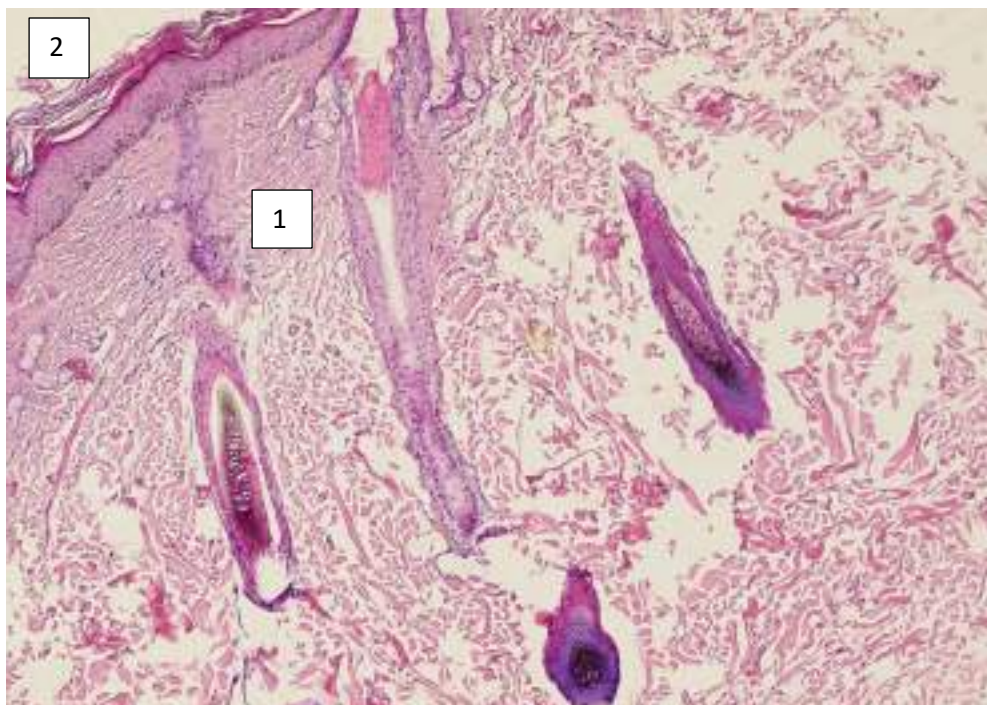


Рис. 3.14. 8 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри скальпелем). Краї рани на 28 добу експерименту: рановий дефект, заповнений сформованим сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2). Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

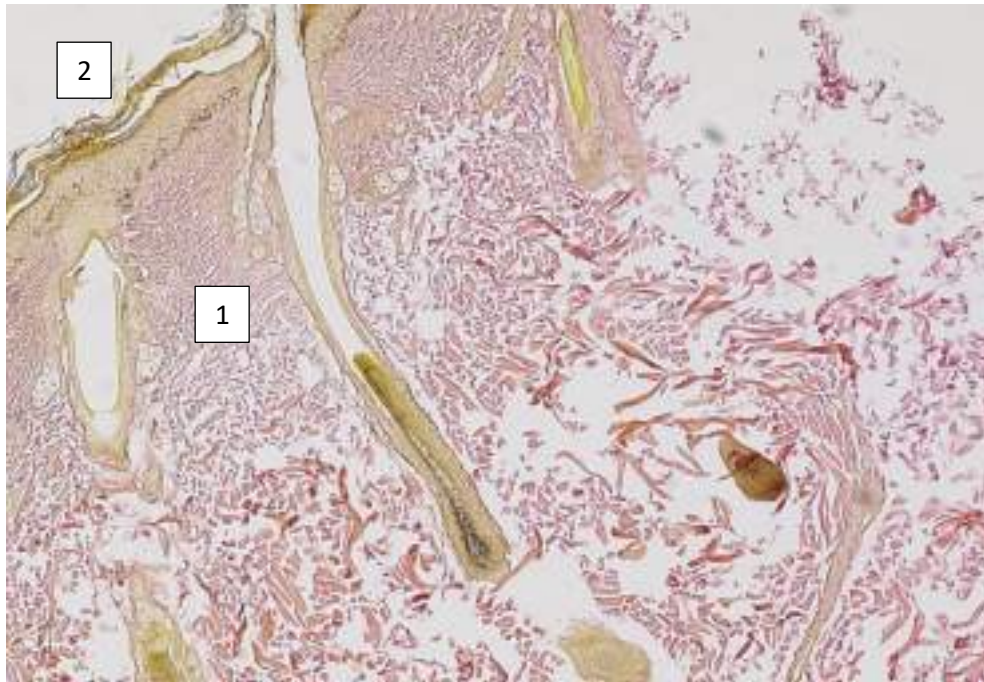


Рис. 3.15. 8 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри скальпелем). Краї рани на 28 добу експерименту: рановий дефект, заповнений сформованим сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2). Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 100$.

9 підгрупа – висічення біоптату шкіри хірургічним лазером.

На 28 - му добу експерименту у тварин підгрупи також відмічене повне загоєння рани. Рановий дефект заповнений сформованим сполучнотканинним рубцем, повністю епітелізований. Під рубцевою тканиною розташована щільна волокниста фіброзна тканина, яка за структурою не відрізнялась від фіброзної волокнистої щільної тканини дерми інтактних тварин. Під нею визначається прошарок жирової тканини гіподерми. Рубцева тканина складається із тонких колагенових волокон і фібробластів, що лежать паралельно поверхні рани. В зоні рубця й оточуючих тканинах мають місце мінімальні ознаки запалення та

розладів гемомікроциркуляції у вигляді незначного набряку та поодиноких лімфогістіоцитарних елементів без домішка сегментоядерних лейкоцитів. В фіброзній тканині самого рубця кількість кровоносних судин дуже мала, серед них визначаються судини з непрохідним зарослим просвітом, а в більш глибоких шарах дерми розташовані функціонуючі судини (рис. 3.16, 3.17).

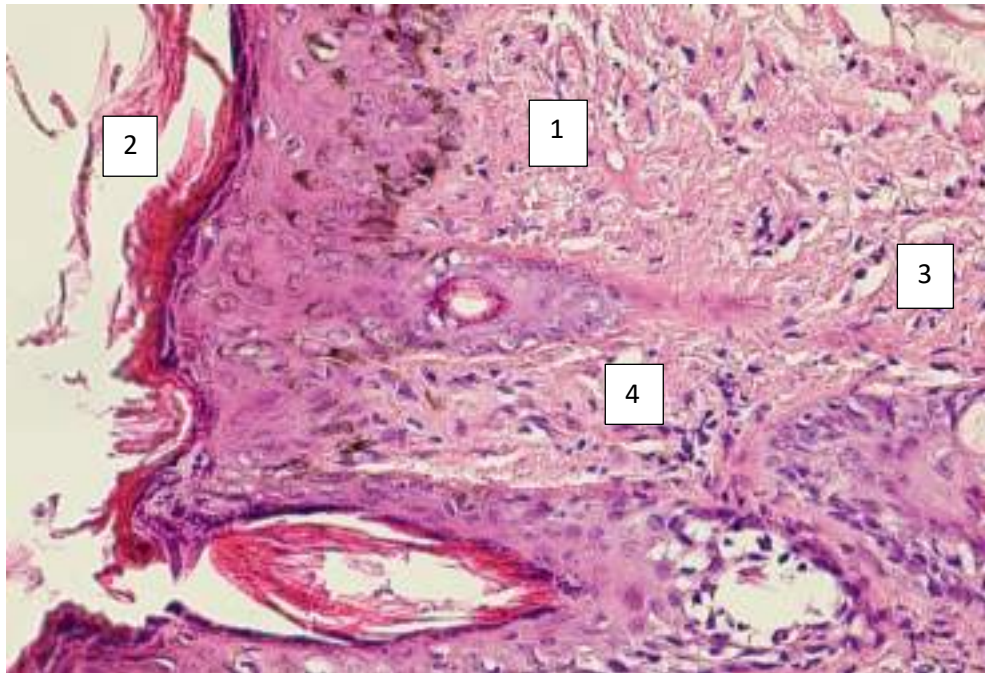


Рис. 3.16. 9 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри хірургічним скальпелем). Краї рани на 28 добу експерименту: рановий дефект заповнений тонким сформованим сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2), помірний набряк фіброзної тканини дерми (3), незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація без домішку сегментоядерних лейкоцитів (4). Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 400$.

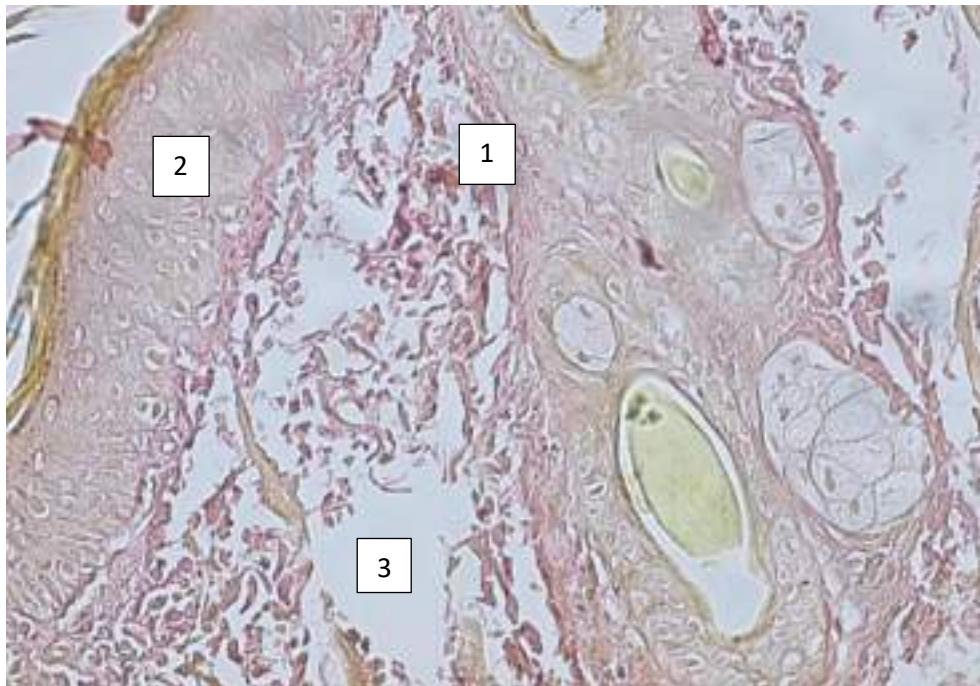


Рис. 3.17. 9 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри хірургічним скальпелем). Краї рани на 28 добу експерименту: рановий дефект заповнений тонким сформованим сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2), помірний набряк фіброзної тканини дерми (3). Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 400$.

10 підгрупа – висічення біоптату шкіри монополярним коагулятором.

На 28 - му добу від початку експерименту у тварин 10 підгрупи на тлі повного загоєння рани відмічено, що рановий дефект заповнений сформованим грубим сполучнотканинним рубцем, повністю епітелізований дистрофічно зміненим багат шаровим пласким епітелієм. Під рубцевою тканиною розташована щільна волокниста фіброзна тканина, яка за структурою не відрізнялась від фіброзної волокнистої щільної тканини дерми інтактних тварин. Рубцева тканина складається із тонких колагенових волокон і фібробластів, що лежать паралельно поверхні рани. В зоні рубця й оточуючих тканинах мають місце мінімальні ознаки запалення та розладів гемомікроциркуляції у вигляді незначного набряку та поодиноких лімфогістіоцитарних елементів без домішка сегментоядерних лейкоцитів. В фіброзній тканині самого рубця кількість кровоносних судин дуже мала, серед них визначаються судини з редукцією просвіту (рис. 3.18, 3.19).

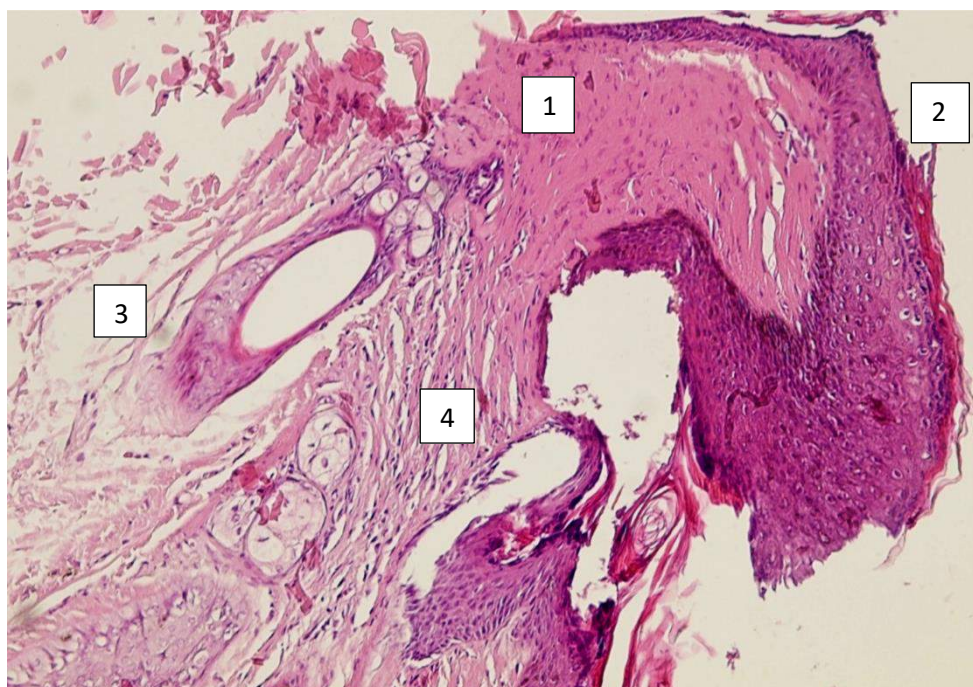


Рис. 3.18. 10 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри монополярним коагулятором). Краї рани на 28 добу експерименту: рановий дефект заповнений сформованим грубим сполучнотканинним рубцем (1), повністю епітелізований (2), помірний набряк фіброзної тканини дерми (3), незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація без домішки сегментоядерних лейкоцитів (4). Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 200$.

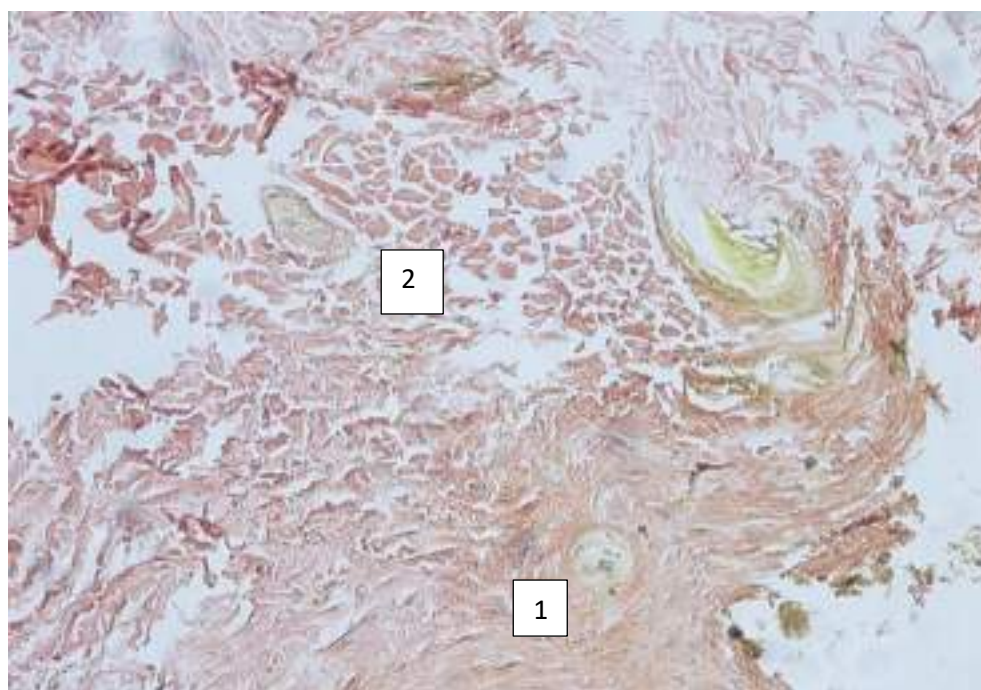


Рис. 3.19. 10 експериментальна підгрупа (висічення біоптату шкіри монополярним коагулятором). Краї рани на 28 добу експерименту: рановий дефект заповнений сформованим грубим сполучнотканинним рубцем (1),

помірний набряк фіброзної тканини дерми (2). Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 200$.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження, показали практично однотипні морфологічні зміни у біоптатах шкіри в усіх групах тварин в усі терміни дослідження.

Мінімальні патоморфологічні зміни визначались в групі тварин, у яких висічення біоптатів шкіри відбувалось за допомогою скальпеля, а максимальні були характерні при висіченні біоптатів шкіри за допомогою монополярного коагулятора.

3.2 Морфометричні показники біоптатів шкіри у експериментальних тварин різних підгруп дослідження.

Заключним етапом експериментального дослідження було вивчення морфометричних показників уражених тканин у тварин різних підгруп.

З метою вивчення впливу різних методів висічення біоптатів шкіри вивчались наступні морфометричні показники в процесі загоєння біопсійних ран:

- Відносна площа стромального набряку;
- Відносна площа судин рубцевої тканини та фіброзної тканини дерми;
- Діаметр судин рубцевої тканини та фіброзної тканини дерми;
- Кількість судин в 1 мм^2 ;

- Щільність запального клітинного інфільтрату (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, макрофагальних елементів) в 1 мм²;
- Кількість фібробластів в 1 мм².

Динаміку змін морфометричних показників уражених тканин в біоптаті шкіри вивчали при первинному його висіченні, на 14-ту та 28-у добу експерименту.

У хворих 2 дослідної підгрупи шкіра, взята на дослідження первинно, характеризувалась наявністю волокнистих структур (колагенових волокон) та наявністю великої кількості судин малого калібру з набряклим ендотелієм. Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми складала при цьому $13,18 \pm 0,34\%$, а їх середній діаметр – $17,12 \pm 0,42$ мкм. Відносна площа стромального набряку складала $22,74 \pm 0,68\%$, що є свідченням реакції судин та підвищеної проникності їх стінки в ураженій тканині.

Судини дерми були дилатовані, повнокровні, ендотелій був набряклий, мав місце периваскулярний набряк. В деяких судинах спостерігався складж – феномен еритроцитів. Ці зміни в судинах свідчать про помірні порушення мікрогемодинаміки в уражених тканинах.

Таким чином, в 2 підгрупі експериментальних тварин визначались ознаки помірної патологічної судинної реакції.

У тварин 3 дослідної підгрупи шкіра, взята на дослідження первинно, також характеризувалась наявністю волокнистих структур (колагенових волокон) та присутністю великої кількості судин малого калібру з набряклим ендотелієм. Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми складала при цьому $15,12 \pm 0,48\%$, а їх середній діаметр – $19,24 \pm 0,49$ мкм. Відносна площа стромального набряку складала $26,12 \pm 0,72\%$, що є свідченням більш вираженої патологічної реакції судин та підвищеної проникності їх стінки в ураженій тканині.

Судини дерми були дилатовані, повнокровні, ендотелій був набряклий, мав місце периваскулярний набряк. В більшості судин спостерігався складж –

феномен еритроцитів, що свідчило про виразні порушення мікрогемоциркуляції в уражених тканинах.

У хворих 4 дослідної підгрупи шкіра, взята на дослідження первинно, характеризувалась наявністю волокнистих структур (колагенових волокон) та наявністю великої кількості судин малого калібру з набряклим ендотелієм. Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми складала при цьому $16,34 \pm 0,51\%$, а їх середній діаметр – $21,04 \pm 0,48$ мкм. Відносна площа стромального набряку складала $28,46 \pm 0,74\%$, що є свідченням вираженої патологічної реакції судин та підвищеної проникності їх стінки в ураженій тканині.

Судини дерми були дилатовані, повнокровні, ендотелій був набряклий, мав місце значний периваскулярний набряк. В більшості судин спостерігався складж – феномен еритроцитів, що засвідчує виразні порушення мікроциркуляції (табл. 3.2).

Таблиця № 3.2.

Морфометричні показники уражених тканин шкіри у експериментальних тварин при первинному висіченні біоптатів.

Морфометричний показник уражених тканин шкіри	Підгрупи дослідження				
	2	3	p	4	P
Відносна площа стромального набряку, (%)	$22,74 \pm 0,68$	$26,12 \pm 0,72$	<0,05	$28,46 \pm 0,74$	<0,05
Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми, (%)	$13,18 \pm 0,34$	$15,12 \pm 0,48$	<0,05	$16,34 \pm 0,51$	<0,05

Середній діаметр судин рубцевої тканини та фіброзної тканини дерми, (мкм)	17,12±0,42	19,24±0,49	<0,05	21,04±0,48	<0,05
---	------------	------------	-------	------------	-------

Примітка. p – достовірна відмінність у порівнянні із показниками 2 підгрупи.

В 5 експериментальній підгрупі тварин на 14 – ту добу визначалась значно краща динаміка морфометричних показників. Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми складала $10,04 \pm 0,34\%$, а їх середній діаметр – $15,08 \pm 0,36$ мкм. Відносна площа стромального набряку складала $17,32 \pm 0,44\%$, що є свідченням зменшення патологічної реакції судин зі зниженням проникності їх стінки в ураженій тканині.

Судини дерми були нормального діаметру, дещо повнокровні, ендотелій не змінений, мав місце незначний периваскулярний набряк. Ці зміни в судинах свідчать про незначні порушення мікрогемодинаміки в уражених тканинах.

Відносна площа русла судин молоді рубцевої тканини складала $13,78 \pm 0,62\%$, а їх середній діаметр – $12,36 \pm 0,34$ мкм, що свідчить про редукцію судин в зоні формування рубця.

Відносна площа стромального набряку складала $14,15 \pm 0,28\%$. Кількість молодих фібробластів складала 36 в 1 мм^2 .

Таким чином, в 5 підгрупі експериментальних тварин в біоптатах шкіри на 14 – ту добу визначалось формування молодого рубця з великою кількістю молодих форм фібробластів, спостерігалась незначна патологічна судинна реакція.

В 6 експериментальній підгрупі тварин на 14 – ту добу визначалась дещо гірша динаміка морфометричних показників. Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми складала $9,06 \pm 0,34\%$, а їх середній діаметр – $17,28 \pm 0,39$ мкм. Відносна площа стромального набряку складала $19,54 \pm 0,58\%$, що є свідченням більш виразної патологічної реакції судин із підвищенням проникності їх стінки в ураженій тканині.

Судини дерми мали більший діаметр за рахунок дилатації та повнокров'я, ендотелій дещо набряклий, мав місце помірний периваскулярний набряк. Ці зміни в судинах свідчать про помірні порушення мікрогемодинаміки в уражених тканинах.

Відносна площа русла судин молодшої рубцевої тканини складала $14,12 \pm 0,64\%$, а їх середній діаметр – $14,06 \pm 0,37$ мкм, що свідчить про неповну редукцію судин в зоні формування рубця.

Відносна площа стромального набряку складала $17,11 \pm 0,29\%$. Кількість молодих фібробластів складала 24 в 1 мм^2 .

Таким чином, в 6 підгрупі експериментальних тварин в уражених тканинах на 14 – ту добу визначалось формування молодого рубця з помірною кількістю молодих форм фібробластів, спостерігалась помірна патологічна судинна реакція.

В 7 підгрупі експериментальних тварин на 14 – ту добу визначалась значно гірша динаміка морфометричних показників у порівнянні з 6 підгрупою. Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми складала $8,46 \pm 0,32\%$, а їх середній діаметр – $18,56 \pm 0,42$ мкм. Відносна площа стромального набряку складала $21,14 \pm 0,52\%$, що є свідченням більш вираженої патологічної реакції судин з підвищенням проникності їх стінки в ураженій тканині.

Судини дерми були більшого діаметру, дещо повнокровні, ендотелій дещо набряклий, мав місце помірний периваскулярний набряк. Ці зміни в судинах свідчать про помірні порушення мікрогемодинаміки в уражених тканинах.

Відносна площа русла судин молодшої рубцевої тканини складала $15,21 \pm 0,57\%$, а їх середній діаметр – $13,34 \pm 0,36$ мкм, що є свідченням неповної редукції судин в зоні формування рубця.

Відносна площа стромального набряку складала $15,02 \pm 0,24\%$. Кількість молодих фібробластів складала 17 в 1 мм^2 .

Таким чином, в 7 підгрупі хворих в уражених тканинах на 14 – ту добу визначалось сповільнене формування молодого рубця з невеликою кількістю

молодих форм фібробластів на тлі помірної патологічної судинної реакції (табл. № 3.3).

Таблиця № 3.3.

Морфометричні показники уражених тканин шкіри у експериментальних тварин на 14-ту добу експерименту.

Морфометричний показник уражених тканин шкіри	Підгрупи дослідження				
	5	6	p	7	p
Відносна площа стромального набряку, (%)	17,32±0,44	19,54±0,58	<0,05	21,14±0,52	<0,05
Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми, (%)	10,04±0,34	9,06±0,34	>0,05	8,46±0,32	<0,05
Середній діаметр судин рубцевої тканини та фіброзної тканини дерми, (мкм)	15,08±0,36	17,28±0,39	<0,05	18,56±0,42	<0,05

Примітка. p – достовірна відмінність у порівнянні із показниками 5 підгрупи.

У експериментальних тварин 8 підгрупи на 28-му добу експерименту, при вивченні гістологічних препаратів шкіри встановлено, що патологічна судинна реакція була відсутня, про що свідчило зникнення периваскулярного та стромального набряку. Діаметр судин дерми в середньому складав $11,24 \pm 0,52$ мкм, їх відносна площа складала $12,04 \pm 0,32\%$. Судинне русло також було представлене судинами дрібного калібру (капілярами, венулами, артеріолами), в зоні рубця судини були редуковані.

Рубець був представлений паралельно орієнтованими волокнистими структурами – колагеновими волокнами.

У тварин 9 експериментальної підгрупи на 28-му добу при вивченні гістологічних препаратів шкіри встановлено, що мала місце незначна патологічна судинна реакція, про що свідчила наявність незначного

периваскулярного та стромального набряку. Діаметр судин дерми складав $12,15 \pm 0,53$ мкм, їх відносна площа складала $13,62 \pm 0,35\%$. Судинне русло також було представлене судинами дрібного калібру (капілярами, венулами, артеріолами), в зоні рубця майже всі судини були редуковані.

Рубець був представлений паралельно орієнтованими волокнистими структурами – колагеновими волокнами.

У тварин 10 експериментальної підгрупи на 28-му добу експерименту, при вивченні гістологічних препаратів шкіри встановлено, що мала місце більш виражена патологічна судинна реакція, про що свідчила наявність незначного периваскулярного та стромального набряку. Діаметр судин дерми складав $12,29 \pm 0,54$ мкм, їх відносна площа складала $13,98 \pm 0,37\%$. Судинне русло також було представлене судинами дрібного калібру (капілярами, венулами, артеріолами), в зоні рубця майже всі судини були редуковані.

Рубець був представлений паралельно орієнтованими волокнистими структурами – колагеновими волокнами (табл. № 3.4).

Таблиця № 3.4.

Морфометричні показники уражених тканин шкіри у експериментальних тварин на 28-у добу експерименту.

Морфометричний показник уражених тканин шкіри	Підгрупи дослідження				
	8	9	р	10	р
Відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми, (%)	$12,04 \pm 0,32$	$13,62 \pm 0,35$	<0,05	$13,98 \pm 0,37$	<0,05
Середній діаметр судин рубцевої тканини та фіброзної тканини дерми, (мкм)	$11,24 \pm 0,52$	$12,15 \pm 0,53$	>0,05	$12,29 \pm 0,54$	>0,05

Примітка. p – достовірна відмінність у порівнянні із показниками 8 підгрупи.

Підводячи підсумок експериментального розділу дослідження, слід зауважити, що максимально виражені морфологічні та морфометричні зміни в тканинах біоптатів шкіри в усі терміни дослідження визначались у тварин III експериментальної групи, а мінімальні в I групі експериментальних тварин.

Важливим підтвердженням даного факту є нормалізація динаміки морфометричних показників уражених тканин біоптатів шкіри в процесі дослідження, а саме: відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми 2↔8 підгруп, відповідно $13,18 \pm 0,34\%$ проти $12,04 \pm 0,32\%$, ($p > 0,05$); 3↔9 підгруп, відповідно $15,12 \pm 0,48\%$ проти $13,62 \pm 0,35\%$, ($p > 0,05$); 4↔10 підгруп, відповідно $16,34 \pm 0,51\%$ проти $13,98 \pm 0,37\%$, ($p < 0,05$), середній діаметр судин рубцевої тканини та фіброзної тканини дерми 2↔8 підгруп, відповідно $17,12 \pm 0,42$ мкм, ($p < 0,05$); 3↔9 підгруп, відповідно $19,24 \pm 0,49$ мкм проти $12,15 \pm 0,53$ мкм, ($p < 0,05$); 4↔10 підгруп, відповідно $21,04 \pm 0,48$ мкм проти $12,29 \pm 0,54$ мкм, ($p < 0,05$).

Зазначена динаміка змін судинних показників біоптатів шкіри в підгрупах, що досліджувались, характеризувалась відсутністю у 8 експериментальній підгрупі та різким зниженням патологічної судинної реакції у вигляді периваскулярного і стромального набряку у 9 та 10 експериментальних підгрупах тварин.

Порівняльний аналіз динаміки зниження судинних показників в перебігу процесу відновлення цілісності операційної ділянки, серед всіх підгруп порівняння, з'ясував в усіх випадках на 28-у добу експерименту зниження рівня величин нижче рівнів ніж при первинній біопсії, а саме: відносно площі русла судин фіброзної тканини дерми між 2 – 8 підгрупами в 1,09 рази або на 8,75%, між 3 – 9 підгрупами в 1,11 рази або на 9,92%, між 4 – 10 підгрупами в 1,17 рази або на 14,46% і середнього діаметру судин рубцевої тканини та фіброзної тканини між 2 – 8 підгрупами в 1,52 рази або на 34,55%, між 3 – 9 підгрупами в 1,58 рази або на 36,85%, між 4 – 10 підгрупами в 1,71 рази або на 41,59%.

Подібна динаміка морфометричних показників біоптатів шкіри, що досліджувались свідчить про їх схильність до нормалізації на момент формування рубцевої тканини в ділянці післяопераційної рани.

При цьому слід зазначити, що мінімальні морфометричні зміни ураження тканини в біоптатах шкіри експериментальних тварин були притаманні, на всіх етапах дослідження, групі тварин у яких висіченні тканин проводилось за допомогою скальпеля, а максимальні патоморфологічні зміни спостерігались при біопсії за допомогою монополярного коагулятора.

РОЗДІЛ ІV. КЛІНІЧНА ТА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВНИХ МЕЛАНОЦИТАРНИХ НЕВУСІВ.

Даний розділ дослідження динамічний за часовими параметрами та базується на вивченні даних архіву КНП "Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради" із 468 гістологічних протоколів видалених пігментних невусів за весь період проведення дослідження. Дослідження проводилось у відповідності із розроблений дизайном на базі клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, структура якого представлена на рис. 4.1.

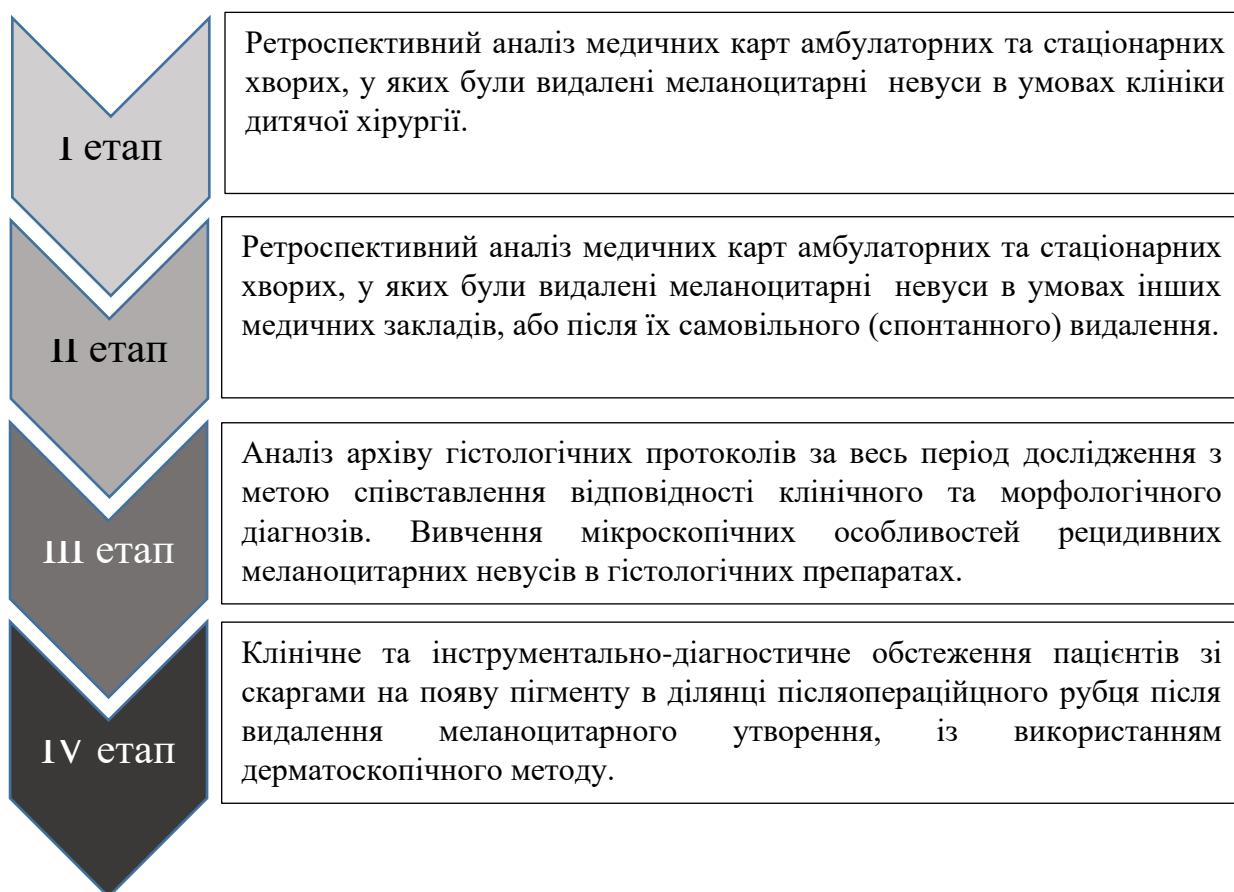


Рис. 4.1. Дизайн дослідження.

Паралельно із вивченням архівних даних гістологічних протоколів дослідження, іншим об'єктом аналітичної діяльності були карти амбулаторних та стаціонарних хворих ретроспективного та проспективного періоду дослідження. Такий метод аналізу різнопланової медичної документації дозволив виявити 18 (3,85%) випадків рецидивного (продовженого) перебігу меланоцитарних невусів у дітей різних вікових груп, 10 (55,56%) дівчат та 8 (44,44%) хлопців.

В даному розділі використовували клінічні, інструментальні (дерматоскопія), морфологічні методи дослідження та статистичну обробку матеріалу.

4.1 Клінічні та дерматоскопічні прояви рецидивних меланоцитарних невусів.

Типова клінічна картина рецидивних меланоцитарних невусів візуально була представлена у вигляді ділянок гіперпігментації в ділянці післяопераційного рубця. Ділянки гіперпігментації мали вигляд вогнищ з вкрай варіабельними геометричними контурами, із забарвленням від блідо-коричневого до темно-коричневого кольору різної інтенсивності, які не виходили за межі рубцевої тканини. В переважній кількості випадків зони гіперпігментації були розташовані ексцентрично, що також є характерним для рецидивів злоякісних МШ, але іноді локалізувались в центральній частині рубця у вигляді поодиноких або множинних фрагментів. Розміри таких вогнищ гіперпігментації знаходились в межах від 2 до 8 мм.

Пацієнти із рецидивами МН при госпіталізації висували скарги на свербіж шкіри в ділянці післяопераційного рубця і новоутворення та злущування епітелію в цій ділянці. Наявність волосяних стрижнів по центру новоутворення, в трьох клінічних випадках, з терміном виникнення рецидиву більше 4-х місяців, служило підтвердженням рецидивного перебігу патології.

Загалом часовий інтервал між первинним оперативним втручанням по видаленню/"самовидаленню" пігментного утворення до виникнення рецидивів МН складав від 3 до 6 місяців (таблиця № 4.1).

Таблиця № 4.1.

Часові діапазони виникнення рецидивів.

Період часу	Кількість випадків	
	Абс.	%
До 3-х місяців	3	16.67
До 4-х місяців	4	22.22
До 5-ти місяців	7	38.89
До 6-ти місяців	4	22.22
Всього	18	100.0

В переважній кількості випадків – 11 (61,11%), рецидиви виникали в період від 5 до 6 місяців з моменту первинного втручання (операція/травматичне пошкодження), що відповідає переважно доброякісному характеру проліферативного процесу за В. Нисох et al., (2017) [132].

Рецидиви МН у дітей зустрічались на різних ділянках шкіри, але найбільш часто в ділянці тулуба (44,44%) та шкіри голови і шиї (27,78%) (таблиця № 4.2).

Таблиця № 4.2.

Частота рецидивів МН в залежності від локалізації

Локалізація вогнища рецидивів	Кількість випадків	
	Абс.	%
Голова, шия	5	27,78
Тулуб	8	44,44
Верхні кінцівки	3	16,67

Нижні кінцівки	2	11,11
Всього	18	100.0

Гендерний розподіл пацієнтів за місцем локалізації рецидивного утворення статистично значимої різниці не мав.

При дерматоскопічному дослідженні рецидивів пігментних утворень, яке проведене у всіх випадках їх виникнення, візуалізувались пігментні вкраплення у вигляді грудок меланіну. Визначені гіперпігментовані глобули виявлялись одночасно із феноменом "радіальної променистості", що відсутня при МШ, які межують із безструктурними зонами.

Характерною дерматоскопічною ознакою при рецидивах ПН була наявність рубцевої тканини по периферії утворення. Силует рецидивного пігментного новоутворення при дерматоскопії не мав чіткої симетрії.

З метою ілюстрації клінічних особливостей та дерматоскопічних ознак рецидивних невусів наводимо клінічний приклад.

Клінічний приклад. Хвора Щ., вік 12 р., МКСХ №3777 госпіталізована 27.03.2019 р. з попереднім діагнозом: невус в ділянці спини. З анамнезу відомо, що пігментне утворення шкіри в ділянці спини існує з народження, але близько 4-х місяців тому відбулось травматичне пошкодження утворення, яке призвело до часткової (приблизно $\frac{1}{5}$ за обсягом) втрати об'єму ПН. Ділянки пошкодженої шкіри загоїлись первинним натягом, але протягом останніх двох місяців частина ПН, що залишилась після травми, почала інтенсивно збільшуватись в розмірах, виступаючи над поверхнею шкіри, із періодичними кровотечами безпосередньо із утворення.

При огляді пацієнтки, в ділянці спини, має місце пігментне утворення загальним діаметром до 10,0 мм, коричневого кольору, яке виступає над поверхнею шкіри на висоту до 4,0 мм. Утворення оточено радіальною зоною у вигляді блідо-рожевого із фіолетовим відтінком пояска. На 3 та 9 годинах, за годинниковим циферблатом, визначаються невеликі фрагменти рубцевої тканини трикутної форми, які вдаються безпосередньо в основну масу

невусного утворення. Зони гіперпігментації характеризувались ексцентричним скупченням меланіну.

При дерматоскопії феномен "радіальної променистості" мав слабку виразність, по периферії утворення присутня рубцева тканина.

Проведено оперативне втручання: висічення пігментного новоутворення (рис. 4.2).

Загальний стан дитини нормалізувався, 29.03.2019 р. пацієнтка виписана на амбулаторне лікування.

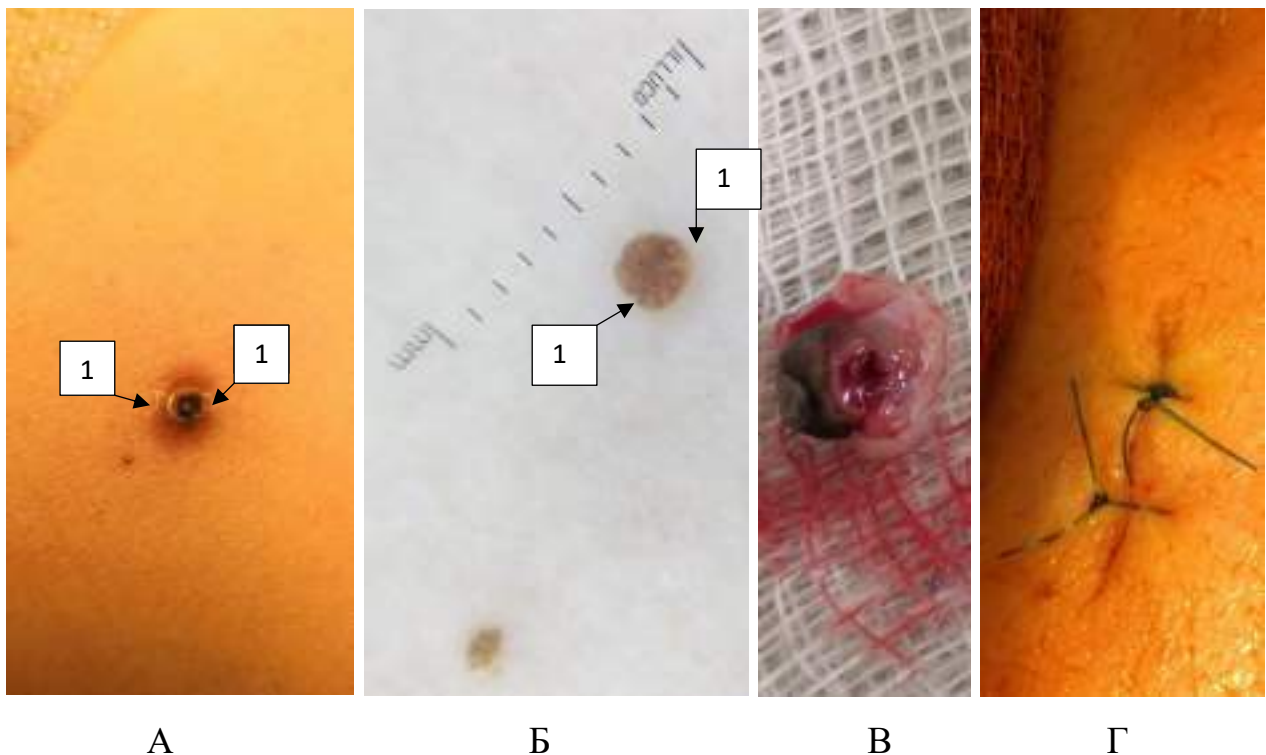


Рис. 4.2. Хвора Щ., вік 12 р., МКСХ №3777. Д-з: Невус в ділянці спини. А – загальний вигляд пігментного утворення при госпіталізації; Б – вигляд новоутворення при дерматоскопії; В – видалений ПН (макропрепарат); Г – післяопераційна рана (загальний вигляд). 1 – фрагменти рубцевої тканини.

Гістологічне заключення від 29.03.2019 р., №16034-35: серед ретикулярних волокон навколо щільного безструктурного утворення, сформована кіста із вистелена багатошаровим плоским епітелієм, що оточена зоною хронічного запалення. Визначається паракератоз, наявність пігменту у роговому шарі епідермісу, розширення судин дерми із виразкуванням останньої

та явищами фіброзу. Висновок: морфологічні ознаки характерні для мішене подібного гемо сидеричного невусу.

При аналізі кореляції клінічних проявів та результатів дерматоскопічного дослідження визначено, що візуальна картина рецидивів не мала характерних ознак, які притаманні відповідному типу попередньо видаленого невусу, що унеможливило застосування в даних ситуаціях основних критеріїв доброякісного меланоцитарного утворення згідно до принципу ABCDE.

4.2 Морфологічні особливості рецидивних меланоцитарних невусів.

Аналіз гістологічних препаратів дав змогу виділити наступні гістологічні варіанти рецидивних меланоцитарних невусів (PMH) (таблиця № 4.3).

Таблиця № 4.3.

Гістологічні варіанти рецидивних меланоцитарних невусів.

Гістологічний варіант PMH	Особливості варіантної гістологічної будови PMH
I (епідермальний)	Атрофія епідермісу, проліферація атипівих меланоцитів в епідермісі з формуванням гнізд, в дермі наявність рубцевої тканини, меланофагів та можливої запальної інфільтрації (рис. 4.3).
II (дермальний)	Атрофія епідермісу, проліферація атипівих меланоцитів в дермі з формуванням на тлі рубцевої тканини, наявність меланофагів та запальних інфільтратів (рис. 4.4; 4.5).
III (змішаний)	Атрофія епідермісу, проліферація атипівих меланоцитів в епідермісі та дермі із формуванням гнізд, наявність в дермі рубцевої тканини, меланофагів та залишкових інфільтратів (рис. 4.6; 4.7).
IV (залишковий)	Атрофія епідермісу, гіперпігментація базального

	шару шкіри, в дермі – меланофаги, запальна реакція та рубцюва тканина, іноді залишкові комплекси первинного невосу (рис. 4.8; 4.9; 4.10).
--	---

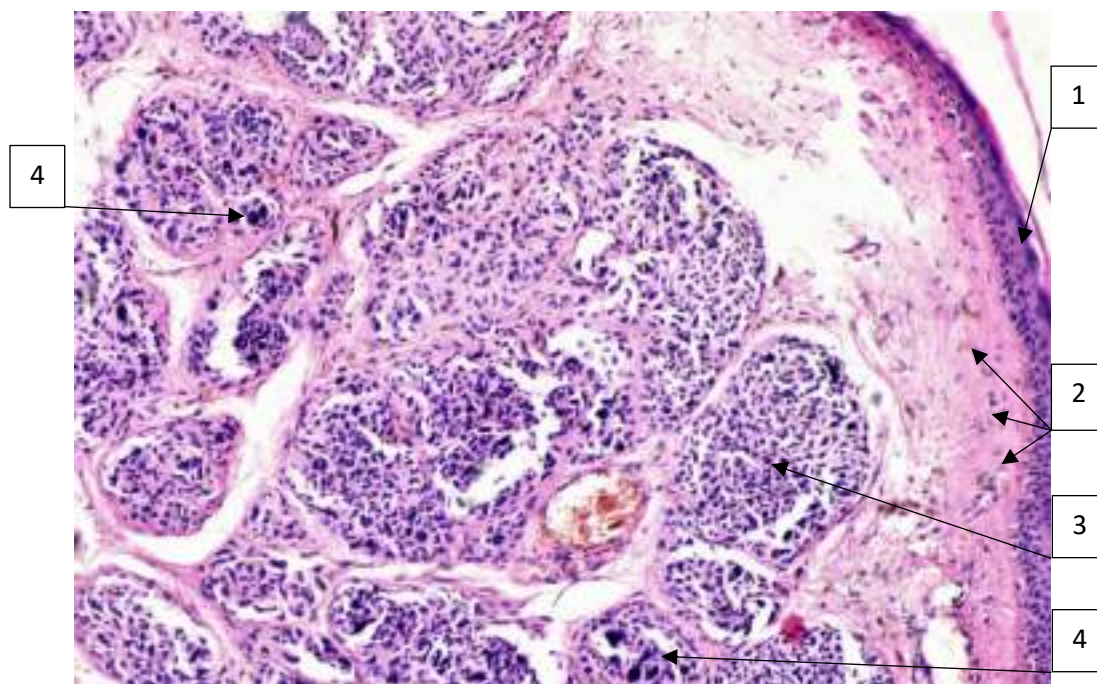


Рис. 4.3. I варіант. Первинний морфологічний діагноз: внутрішньодермальний невос. Зabarвлення гематоксиліни та еозин. $\times 200$. Атрофія епідермісу з проліферацією атипових меланоцитів (1) та позаклітинним скупченням меланіну (2), наявність в дермі солідних гнізд із невосних клітин, що містять меланін (3) та багатоядерних клітин Тутона (4).

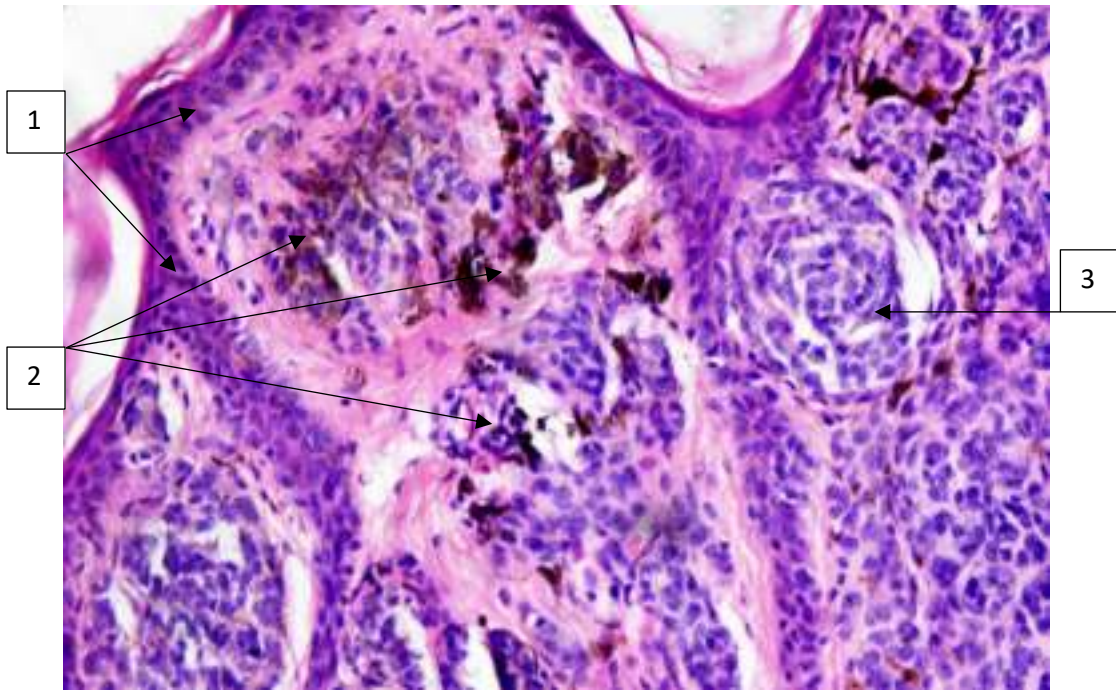


Рис. 4.4. II варіант. Первинний морфологічний діагноз: внутрішньодермальний неvus. Зabarвлення гематоксиліни та еозин. $\times 400$. Атрофія епідермісу (1). Позаклітинне та внутрішньоклітинне скупчення меланіну (2), формування в окремих зонах неvусними клітинами гнізд у вигляді концентричних фігур (3).

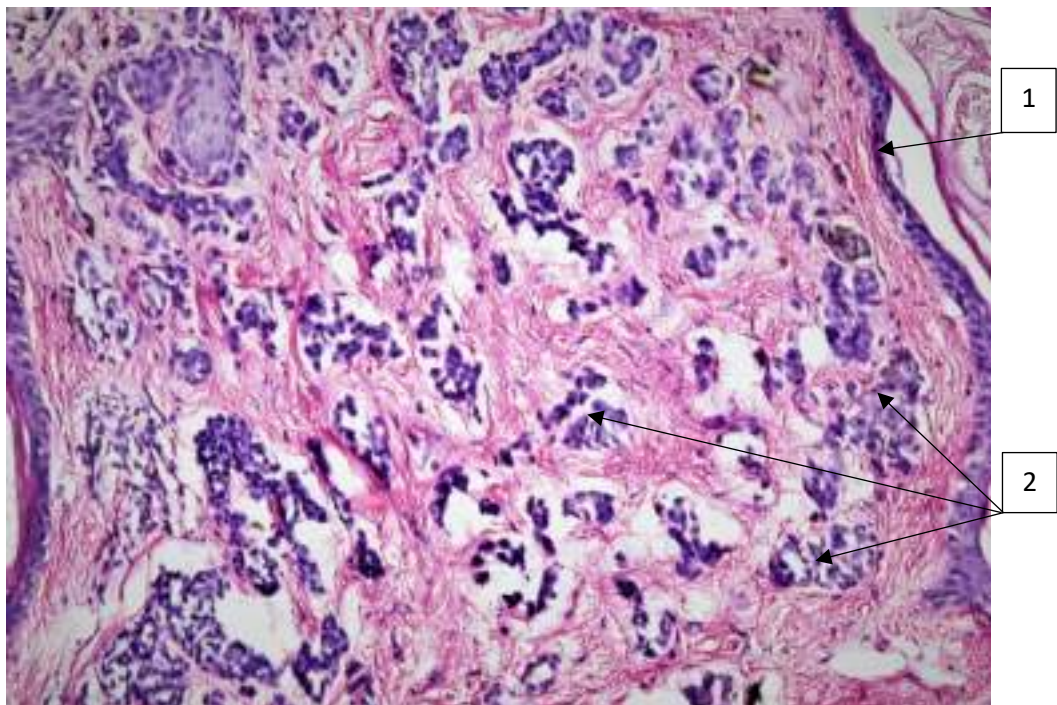


Рис. 4.5. II варіант . Первинний морфологічний діагноз: внутрішньодермальний неvus. Зabarвлення гематоксиліни та еозин. $\times 400$. Атрофія епідермісу (1), наявність в дермі дрібних солідних гнізд із неvусних клітин, які містять меланін (2).

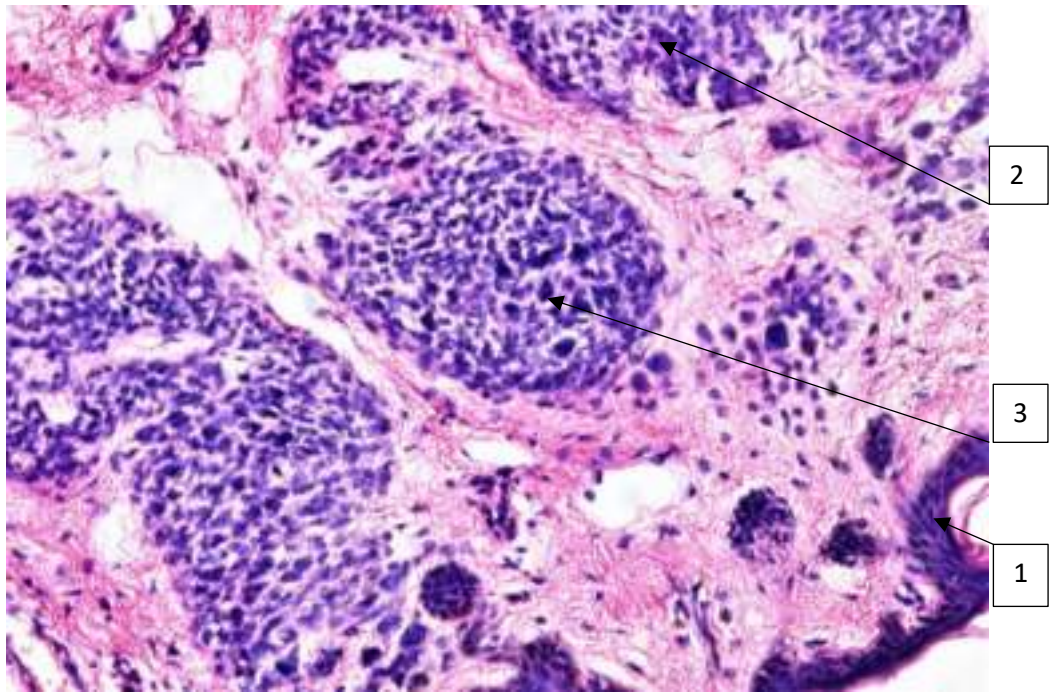


Рис. 4.6. III варіант. Первинний морфологічний діагноз: внутрішньодермальний невус. Забарвлення гематоксиліни та еозин.×400. Атрофія епідермісу з проліферацією атипових меланоцитів (1), солідні гнізда із невусних клітин в дермі, окремі невоцити, що містять меланін (2), великі клітини Тутона (3).

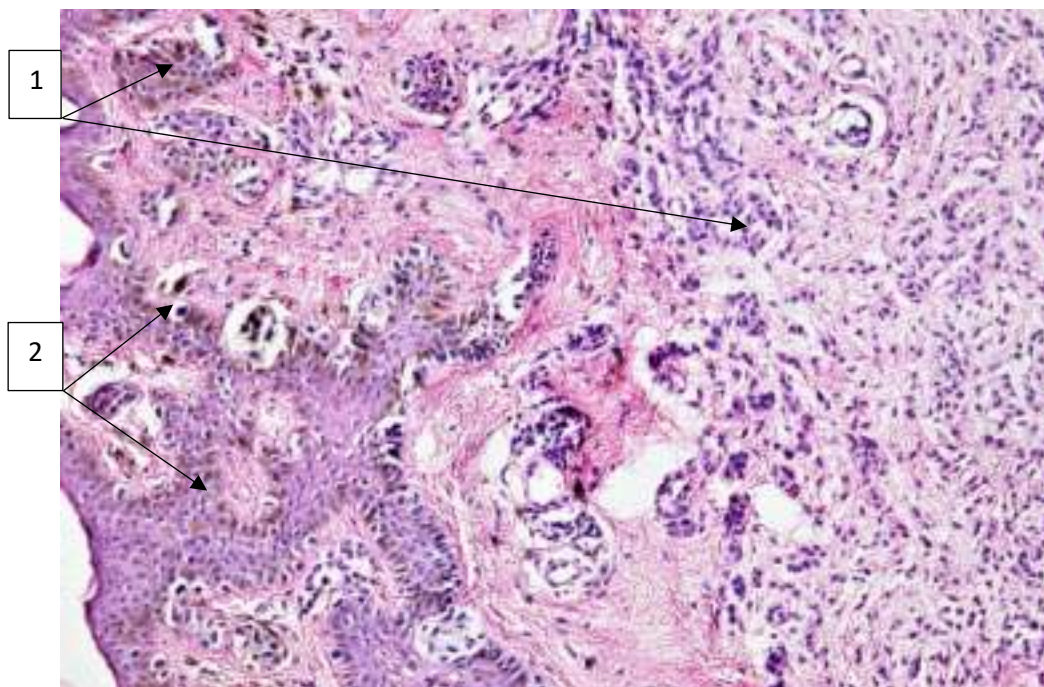


Рис. 4.7. III варіант. Первинний морфологічний діагноз: змішаний невус, Забарвлення гематоксиліни та еозин. ×200. На тлі атрофії епідермісу гнізда невоцитів та окремі клітини, що завантажені меланіном (1), дрібні гнізда із невусних клітин в дермі та окремі невоцити, які містять меланін (2).

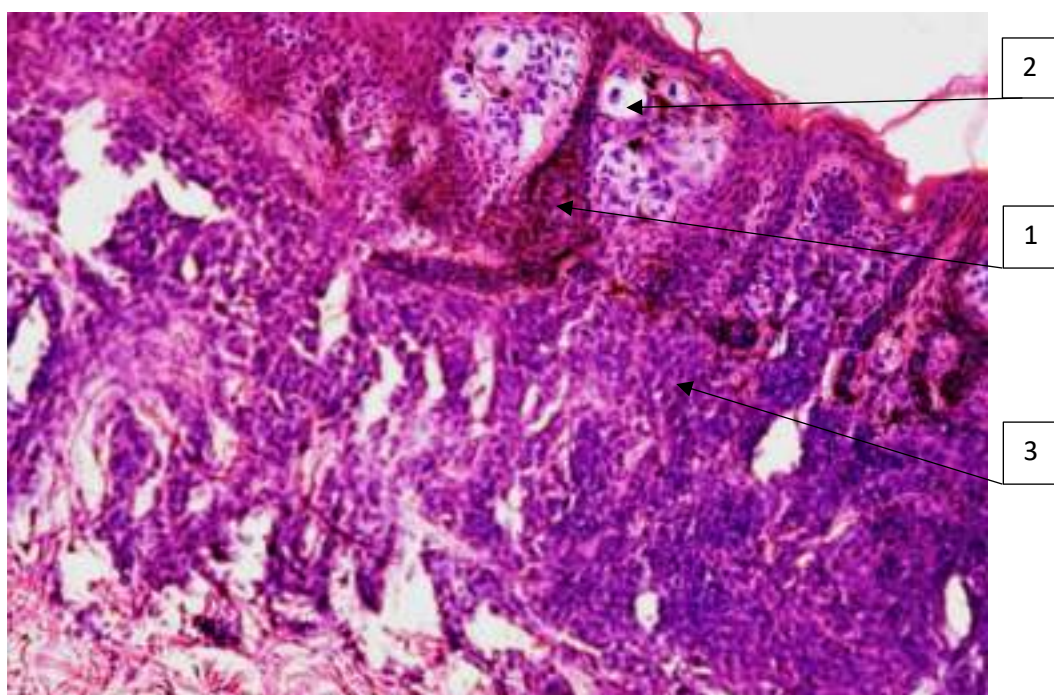


Рис. 4.8. IV варіант. Первинний морфологічний діагноз: внутрішньодермальний невус. Забарвлення гематоксиліни та еозин. $\times 200$. Скупчення в базальному шарі епідермісу меланіну (1), наявність у верхніх відділах дерми поряд із звичайними меланоцитами (2), світлих балоноподібних клітин (3).

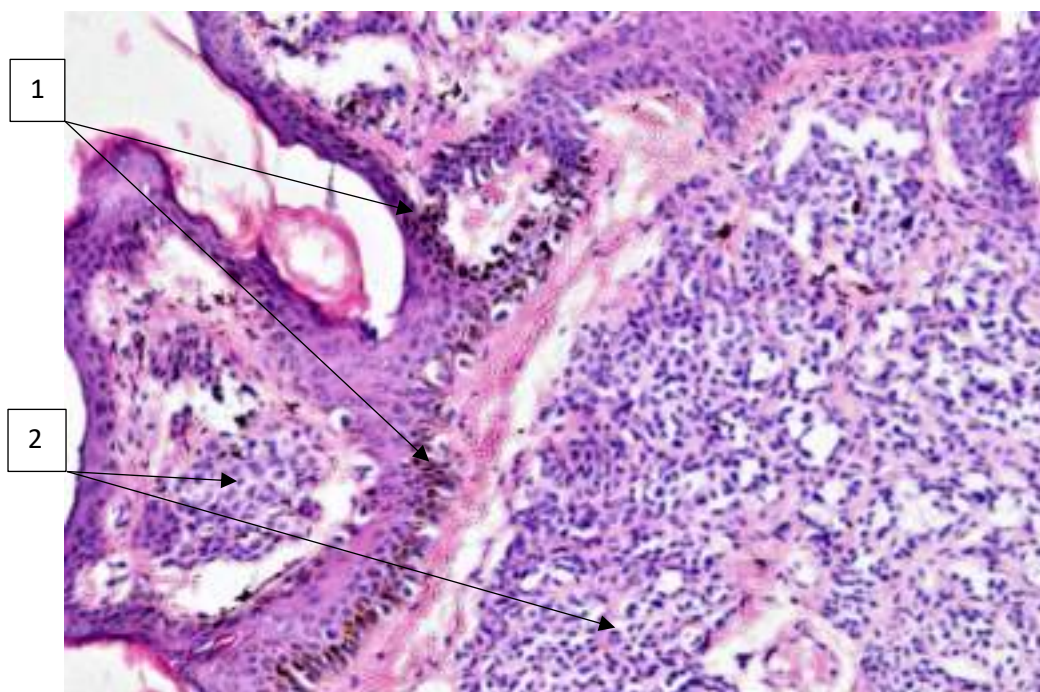


Рис. 4.9. IV варіант. Первинний морфологічний діагноз: змішаний невус. Забарвлення гематоксиліни та еозин. $\times 200$. Атрофія епідермісу, гіперпігментація базального шару епідермісу (1), поля невоцитів (2).

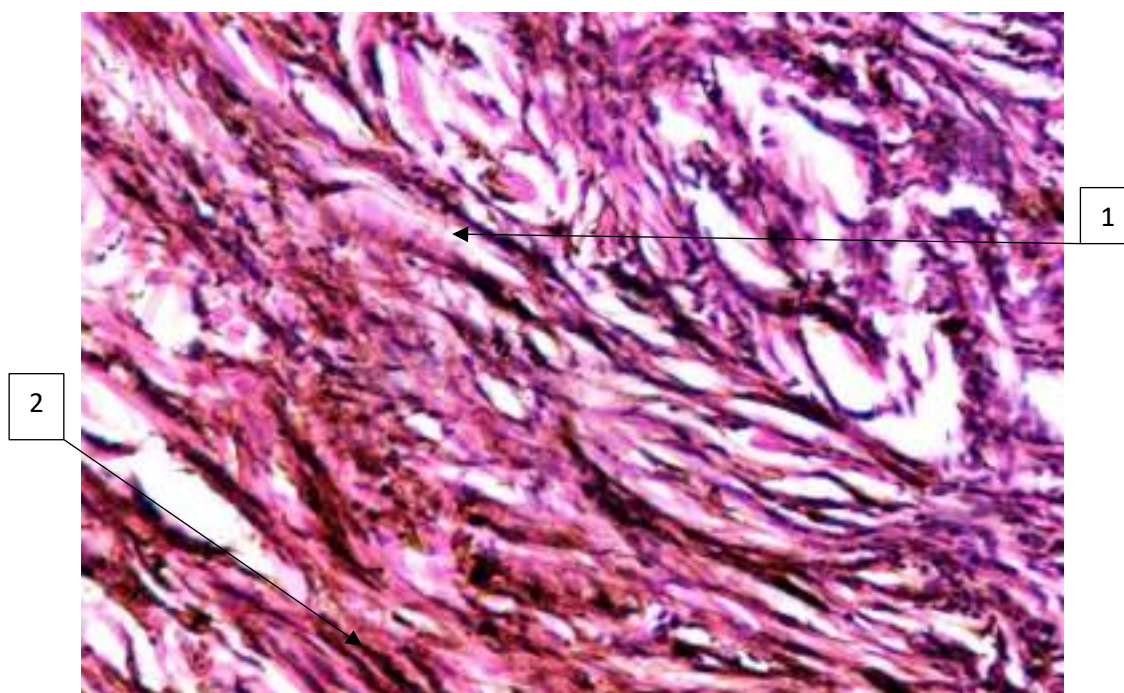


Рис. 4.10. IV варіант. Первинний морфологічний діагноз: блакитний невус. Забарвлення гематоксиліни та еозин. $\times 400$. Скупчення видовжених відростчастих меланоцитів, заповнених меланіном, у верхній частині сітчастого шару (1) та базальному шарі (2) шкіри.

Кількісний розподіл виділених гістологічних варіантів рецидивних невусів за частотою представлено на рис. 4.11.

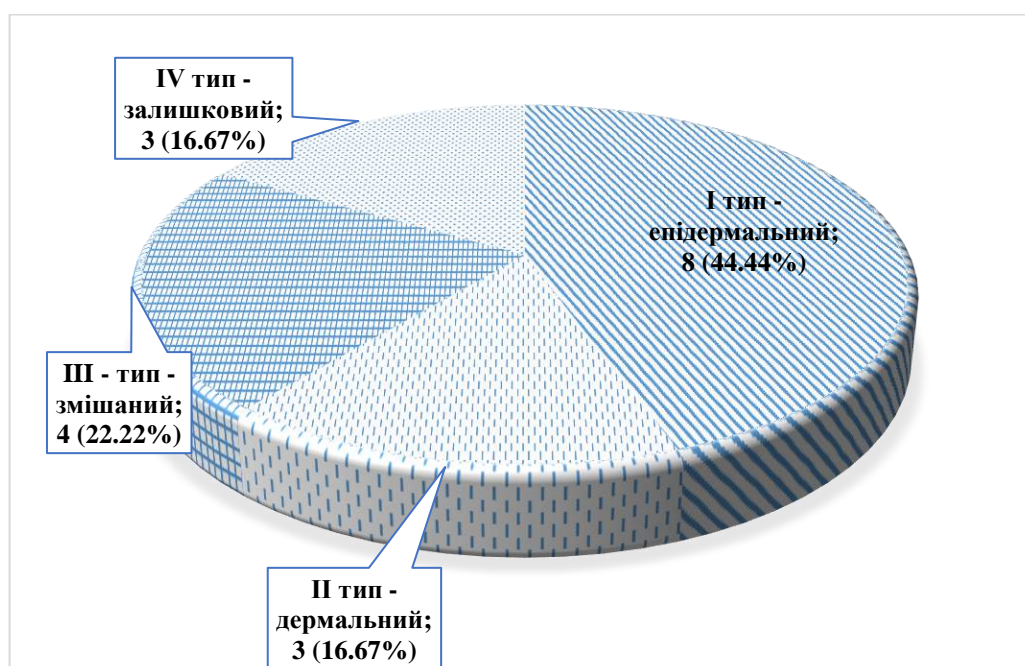


Рис. 4.11. Кількісний розподіл гістологічних варіантів рецидивних невусів.

При морфологічному вивченні біопсій РМН, за умов відсутності даних щодо первинних пігментних утворень, встановлено, що за гістологічною будовою рецидиву (продовженого росту) меланоцитарного об'єкту практично неможливо визначити тип первинного невуса. Виключення складала 3 клінічні випадки, коли в наявності мали місце залишкові структури меланоцитарних утворень, при їх "нерадикальному (неповному) видаленні" внаслідок травматичної скарифікації.

На жаль, гістологічний метод, як базовий об'єктивний верифікатор діагнозу, нами міг враховуватись далеко не в усіх пацієнтів з рецидивним перебігом патології. Первинні морфологічні характеристики видалених об'єктів були відомі лише в половині 9 (50,0%) кількості видалених невусів, що не дозволяло визначити в повній мірі асоціативний ряд певних морфологічних ознак із підвищеним ризиком розвитку рецидивів (табл. № 4.4).

Таблиця № 4.4.

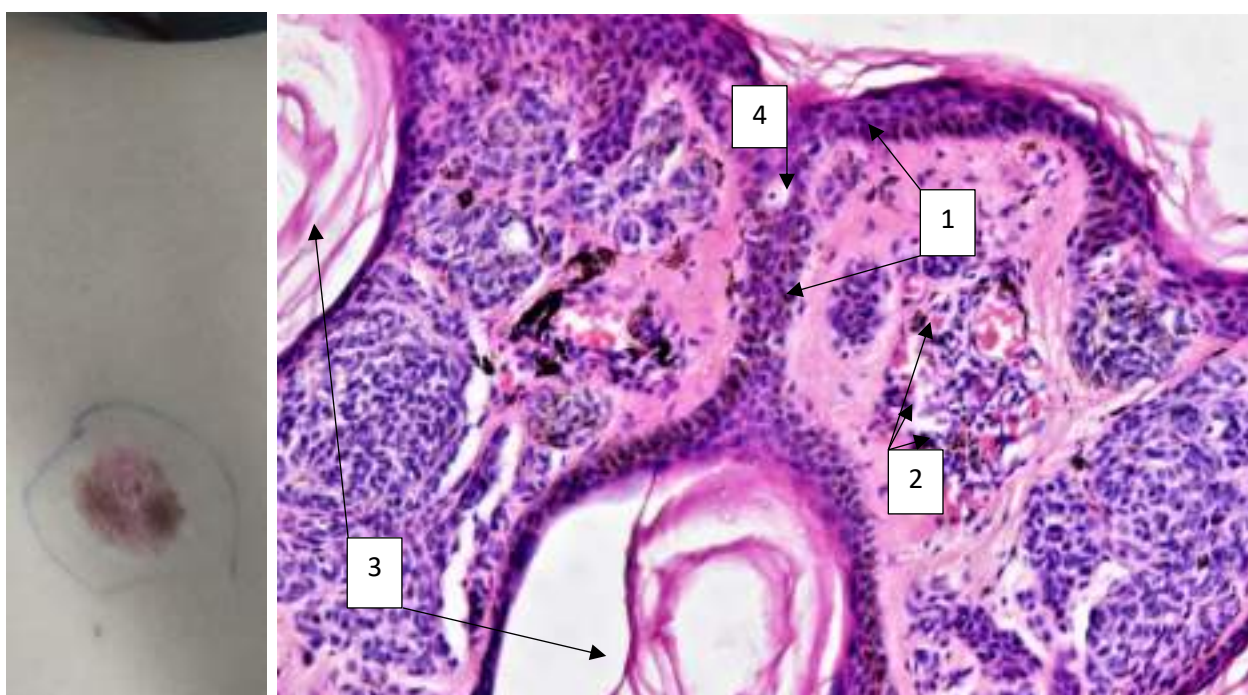
Дані про гістологічний діагноз первинного меланоцитарного утворення.

Гістологічне заключення	Кількість випадків	
	Абс.	%
Внутрішньодермальний невус	5	27.78
Диспластичний невус	4	22.22
Гістологія невідома	7	38.89
Гістологічне дослідження не проводилось	2	11.11
Всього	18	100.0

Важливість проведення первинної морфологічної верифікації діагнозу при первинному видаленні ПН ілюструє наступний клінічний приклад.

Клінічний приклад. Хворий З., вік 11 р., МКСХ №778, госпіталізований в хірургічне відділення 21.01.2019 р. із попереднім діагнозом: невус в ділянці спини. З анамнезу хвороби відомо, що пігментне новоутворення в ділянці спини існує з народження, із поступовою тенденцією до збільшення в розмірах з віком дитини. Близько 9 місяців тому, під час спортивного змагання відбулась повна механічна скарифікація частини невуса, що виступала над поверхнею шкіри. Місце пошкодження шкіри самостійно загоїлось без видимих неозброєним оком ознак гіперпігментації причинної ділянки. Однак, 3 місяці тому в проекції локалізації існування невусу (рубця), на рівні шкіри з'явилися два фрагменти гіперпігментації шкіри темно-коричневого кольору діаметрами 5,0 – 6,0 мм. Батьки звернулись за медичною допомогою, та після клініко-лабораторного до обстеження 22.01.2019 р. пацієнту проведено оперативне втручання – видалення невусу (протокол операції №29). Під загальним знеболенням після обробки операційного поля тричі розчином бетадіну, облямовуючи пігментні утворення гострим шляхом (скальпель) видалений фрагмент шкіри розмірами 20,0×12,0 мм та підлегла підшкірно-жирова клітковина. Гемостаз. Шви на шкіру. Видалений фрагмент м'яких тканин доправлено на гістологічне дослідження.

Гістологічний опис мікропрепарату №3893-94-95: Морфологічна картина біоптату нагадує будову внутрішньошкірного Шпітц-невусу з вираженою реактивною лімфоїдною інфільтрацією н тлі атрофії епідермісу. У дермі визначаються солідні гнізда з невусних клітин, що містять меланін, інколи зустрічаються великі багатоядерні клітини Тутона. В окремих зонах невусні клітини формують концентричні фігури. У верхніх відділах дерми спостерігались позаклітинні скупчення меланіну, вміст пігменту в клітинах базального шару епідермісу, наявність кератинових кіст (рис. 4.12).



А

Б

Рис. 4.12. Хворий З., вік 11 р., МКСХ №778. Д-з: невус в ділянці спини. А – загальний вигляд пігментного утворення спини; Б – гістологічна будова біоптату: проліферація веретенкуватих невусних клітин без атипії у вигляді їх скупчень, із низьким вмістом внутрішньо цитоплазматичного меланіну (1), клітини Тутона (2), кератинові кісти (3), великі світлі бокалоподібні клітини (4). Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 200$.

Зважаючи на застосування деструктивних методів видалення меланоцитарних утворень шкіри у дітей, які не дозволяють зберегти біопсійний матеріал для попереднього гістологічного дослідження, виникають значні клінічні труднощі в проведенні диференціальної діагностики у випадках рецидивного перебігу (продовженого росту) МЦН, так як відсутність матеріалу для порівняння унеможливорює оцінку біологічного потенціалу первинного меланоцитарного утворення [185].

Разом з тим, факт існування феномену рецидивів (продовженого росту) МЦН після їх видалення робить необхідним проведення такої диференційної діагностики, насамперед із меланоюю шкіри, особливо у випадках рецидивів

диспластичних невусів, яким первинно притаманна атипія структури та цитології, що посилюється в рецидивах.

Крім того в процесі виконання даного розділу дослідження, нами обов'язково враховувався існуючий факт того, що наявність будь якого періодичного або тривалого впливу чинників фізичного (механічного, теплового, променевого, хвильового тощо) подразнення, певні вікові категорії (пре- та пубертатний вік) підвищує вірогідність активації процесів малігнізації меланоцитарних утворень шкіри.

Підтвердженням даного постулату є той факт, що в процесі виконання морфологічних досліджень нами визначена низька частота (11,1%) співпадіння клінічного та гістологічного діагнозів РМН, що пояснюється існуючим різноманіттям різних гістологічних варіантів такого перебігу патології ПН. Також низький відсоток співпадінь клінічного та морфологічного діагнозів РМН та можлива присутність в біопсійних зразках активних клітин меланоцитарного походження в зоні рубця зумовлює необхідність диференційного діагнозу із можливим дебютом меланоми шкіри, особливо у випадках відсутності гістологічної верифікації первинної біопсії.

З метою ілюстрації даного положення речей наводимо клінічний приклад.

Хворий Д., вік 8 років, МКСХ №1960, 18.02.2019 р. госпіталізований на стаціонарне лікування з приводу пігментного утворення в ділянці лівого стегна. З анамнезу хвороби відомо, що дитина хворіє з народження. Зі слів матері в останні місяці пігментне утворення має тенденцію до швидкого збільшення в розмірах та зміни забарвлення в більш темні тони. Місцево: по зовнішній поверхні лівого стегна в середній третині визначається пігментне утворення розмірами 11,0×6,5 см, темно-коричневого кольору, поверхня невусного утворення оксамитова, бугриста. Утворення виступає над шкірою до 3 – 4 мм, поверхня вільна від волосяного покриву. 19.02.2019 р. проведено оперативне втручання: постановка підшкірного еспандеру (рис. 4.13).

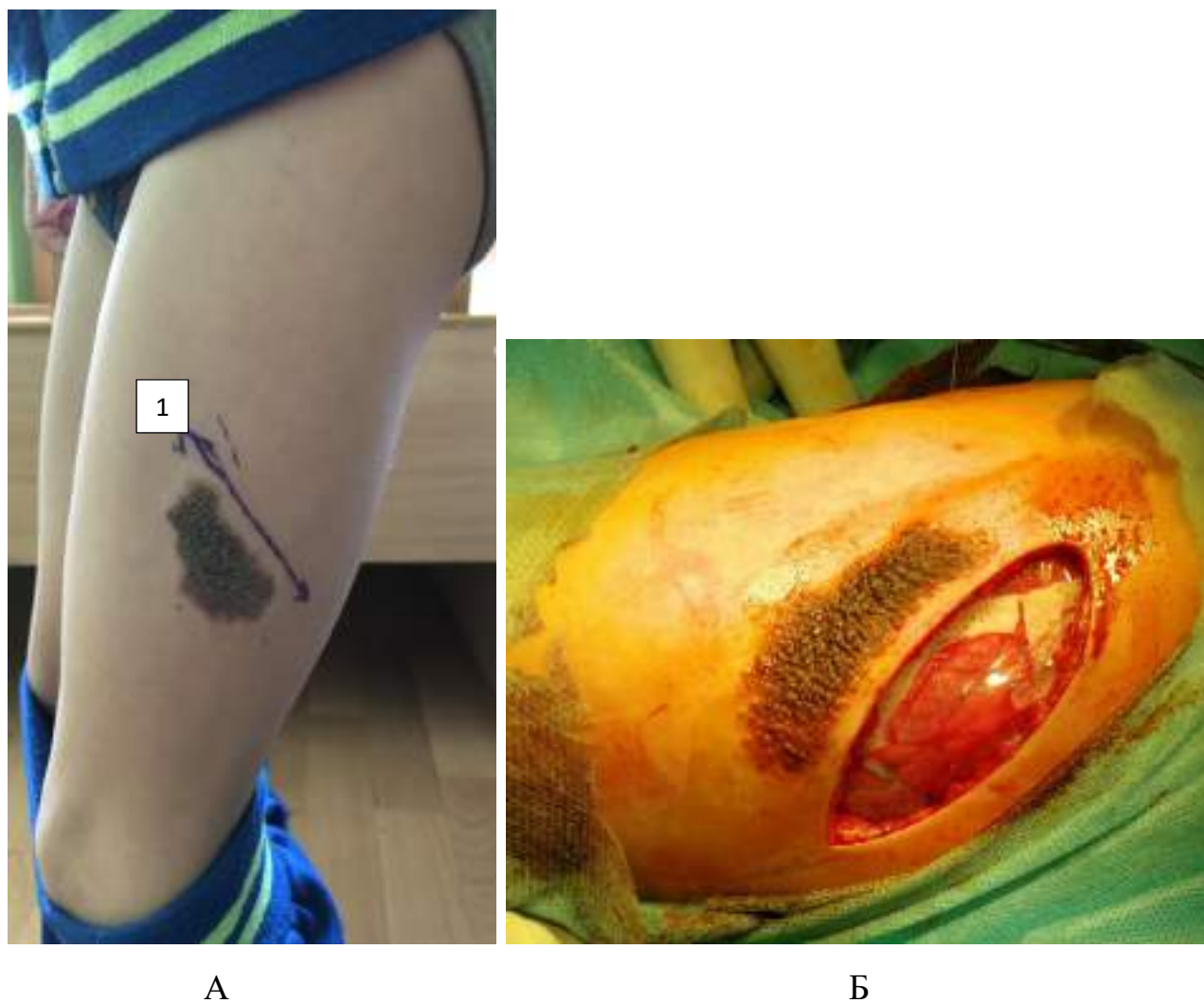


Рис. 4.13. Хворий Д., вік 8 років, МКСХ №1960. А – зовнішній вигляд пігментного утворення: 1– маркірування лінії оперативного доступу; Б – етап оперативного втручання – постановка підшкірного еспандеру.

При повторній госпіталізації, 29.05.2019 р. проведено оперативне втручання: видалення пігментного утворення лівого стегна, видалення підшкірного балону, пластика шкіри. Гістологічне заключення меланоцитарного утворення №25564-666: Диспластичний невус. Рекомендовано перегляд результатів біопсії в ДУ НІР м. Київ, де після імунологічного дослідження гістологічних препаратів визначено заключний діагноз: Меланома шкіри лівого стегна T₁N₀M₀ 1клінічна група.

11.07.2019 р. згідно із рекомендаціями ДУ НІР м. Київ проведено оперативне втручання: радикалізація післяопераційного рубця з відступом 1,5 см в межах здорових тканин. Гістологічне заключення видалених біоптатів

шкіри – №33019-20: шкіра з рубцевими змінами дерми та наявністю в ній вогнищ гранульоматозного запалення навколо елементів шовного матеріалу; №33021-22: фіброзно-жирова тканина з крайовим стоянням лейкоцитів в судинах.

Враховуючи попередньо викладену дію принципу розбіжного сегментарного кровотоку та лімфатичного відтоку у вигляді трикутника з вершиною у центрі пухлини, видалення в однакових об'ємах тканин на рівнях поверхневої та глибокої фасцій не повинно розглядатись у якості радикального втручання. Тому логічним є виконання розрізів шкіри та підлеглих м'яких тканин не під прямим кутом, а під певним тупим кутом, що забезпечує менший об'єм висіченої шкіри ніж об'єм видалених фасцій та жирової тканини із судинами які в них проходять.

Таким чином, можливість рецидивного (продовженого росту) перебігу пігментних утворень напряму залежить від повноти їх висічення, що особливо важливо при значній глибині локалізації патологічного вогнища за умов вираженої товщини гіподерми. При цьому особливо важливим є урахування факту, що рецидив захворювання може виникати не тільки за рахунок глибини проростання пухлини, а також в значній мірі через радіальне епідермальне розповсюдження (розташування) невусних клітин.

Саме ці шляхи можливого утворення рецидивів і повинна враховувати сучасна гіпотеза проведення визначення радикалізму хірургічного видалення/біопсії пігментних невусів шкіри у дітей різного віку.

РОЗДІЛ V. МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРАХУНКУ ТА ФОРМУВАННЯ ОПЕРАЦІЙНОГО ДОСТУПУ ПРИ ВИДАЛЕННІ ПІГМЕНТНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ У ДІТЕЙ

5.1 Створення просторової математичної моделі обґрунтування оптимальних параметрів операційної рани для безрецидивного висічення пігментних утворень шкіри у дітей.

Зазвичай нижня частина МЦН знаходиться на глибині не більше 1 – 2 мм, але може залягати глибше, що характерно вроджених невусів, а також для пігментних новоутворень великих розмірів, які значно виступають над поверхнею шкіри та мають виражену внутрішню шкірну частину.

Варіанти неповного видалення МЦН:

1. Розріз має недостатню глибину, внаслідок чого частина невусних клітин залишається в нижніх шарах шкіри;
2. Захват здорових тканин в горизонтальному напрямку (площині) недостатній, внаслідок чого частина невусних клітин залишається в латеральних (бокових) краях резекції (рис. 5.1).

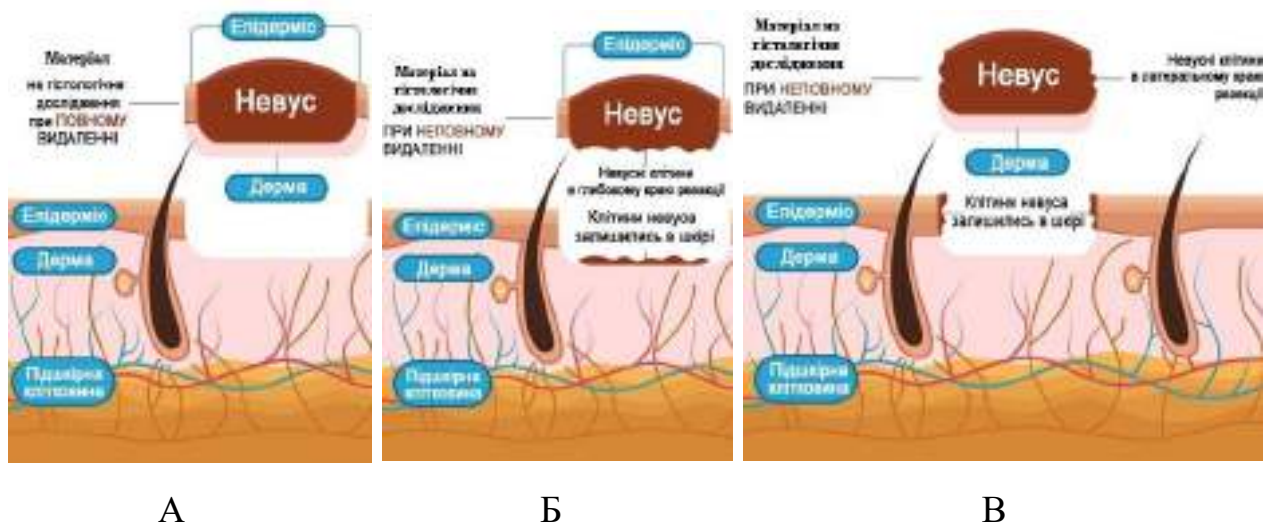


Рис. 5.1. Схема можливого сценарію виникнення варіантів неповного видалення МЦН: А – повне видалення МЦН; Б – залишки невусних клітин в глибоких (нижніх) шарах шкіри; В – залишки невусних клітин в латеральних краях резекції.

Неповне видалення ПН відбувається при його поверхневому видаленні із недостатнім захватом здорових тканин (лазер, електрокоагуляція тощо). При висіченні ПН гострим шляхом (скальпелем) в переважній кількості випадків неповне видалення вдається уникнути, і в першу чергу через те, що співставлення та ушивання країв післяопераційної рани вимагає значно глибшого висічення тканин.

Остаточне лікування меланоцитарних утворень шкіри, і в тому числі при підозрі на МШ, передбачало висічення вогнища ураження з певним крайовим відступом, який при інцизійній біопсії, згідно сучасних рекомендацій, складав 2,0 мм, а при радикалізації країв рани поле висічення складало від 0,5 мм до 3,0 см в залежності від його товщини по нижньому краю, так зване широке місцеве висічення [162].

При формуванні контурів операційного висічення нами використовувався класичний веретеноподібний (хірургічний) еліпс, загальний контур якого складався шляхом поєднання двох напівеліпсів з двома вершинами (кутами) (рис. 5.2).

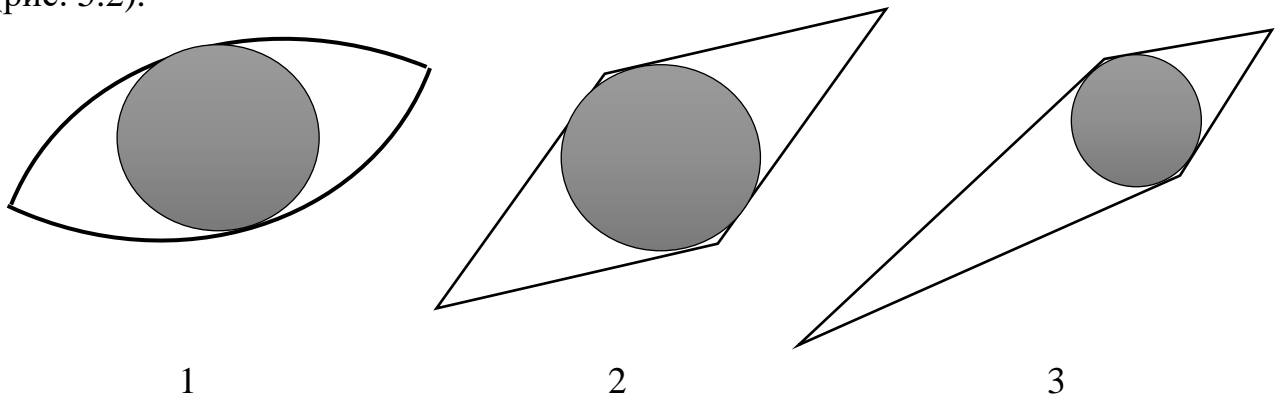


Рис. 5.2. Дизайн базових еліптичних доступів при висічення пігментних утворень шкіри: 1 – класичний веретеноподібний еліпс; 2 – симетричний ромб; 3 - асиметричний ромб.

Веретеноподібну розмітку операційного доступу будували з урахуванням макроскопічно вільного краю із відступом 2,0 мм та проекційним співвідношенням довжини короткої сторони (дистанції) розмітки до довгої, яке

в більшості випадків дорівнювало 1:3. Таке співвідношення довжин не було абсолютним і могло складати 1:2 або 1:4, якщо цього було достатньо (рис. 5.3).

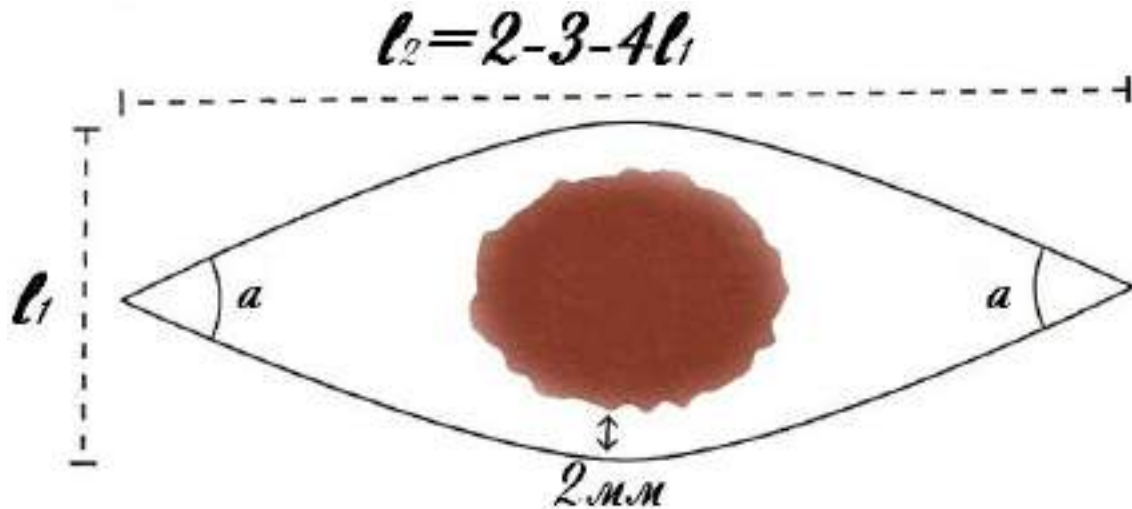


Рис. 5.3. Орієнтовна схема розмітки веретеноподібного доступу при висічення пігментного утворення: l_1 – коротка дистанція; l_2 – довга дистанція; a – кути вершин.

Необхідну величину співвідношення ширини до довжини еліпсоподібних доступів визначали із урахуванням сталих величин кутів вершин, що знаходились в межах 30° . За певних умов, при складній формі контуру патологічного вогнища, величина кута/кутів може збільшуватись до 50° .

Даний методологічний підхід до розрахунку геометричних співвідношень лінійно-кутових параметрів доступу забезпечує можливість адекватного зведення країв післяопераційної рани, що в подальшому забезпечує задовільний косметичний результат втручання.

Крім визначення параметрів операційного поля на рівні шкіри, велике значення нами приділялось визначенню безпосередніх індивідуальних величин глибини та параметрам форми порожнини рани.

При цьому, для визначення співвідношення площі видаляемого шкірного клаптя до площі тканин, що видалялись на рівні фасції, нами враховувалась її кореляція із товщиною гіподерми, величина якої різниться в різних ділянках тілу у дітей різної статі, віку та конституційної тіло будови, що в свою чергу підвищує радикалізм втручання.

Гіпотеза даного підрозділу дослідження передбачала розрахунок відношення площі шкіри, разом із пігментним новоутворенням, у дітей до площі видаленої гіподерми на рівні апоневрозу. При реалізації даної гіпотези враховувались, отримані в останні роки дані, щодо особливостей анатомічних структур, які розташовані між власне дермою, глибокою фасцією та апоневрозом, а саме той факт, що при ультразвуковій ліподеструкції, без пошкодження ультраструктур, після евакуації зруйнованих тканин до рівня апоневрозу, визначено, що вертикальне спрямування мають лише до $2/3$ сполучно-тканинних тяжів та судин шкіри із вираженою мережею колатералей, а решта розташовані діагонально або горизонтально, і які в своїй більшості мають пласку будову. При цьому, більшість судин в гіподермі розташовані в сполучно-тканинних оболонках, що пов'язані між собою колатераліями. Таким чином, наявність в гіподермі вираженої судинно-депонуючої конструкції, може забезпечити її безпосередню участь в патологічних процесах, пов'язаних із рецидивами та генералізацією ПНШ, що представляє великий онкологічний інтерес в плані персистуючого перебігу патології, можливостей метастазування новоутворень та подальшого прогнозу захворювання [18].

Обґрунтування гіпотези на першому етапі складалось із визначення та оцінки значень окремих чинників адекватності ділянки хірургічного втручання, з урахуванням того факти, що сучасні вимоги до хірургічного лікування базуються на засадах мініінвазивних підходів.

Довжина та глибина. При мініінвазивних втручаннях глибина переважає над довжиною, що відповідно формує обмежені умови при виконанні операції.

Вісь спостереження – лінія передачі зображення, що поєднує око хірурга та об'єкт операції, яка при мініінвазивних втручаннях представлена не обов'язково прямою лінією, а може складатись із декількох відрізків прямих ліній, бути вигнутою, мати складну форму або навіть мати віртуальні ділянки. Важливою умовою є те, що вісь прямого спостереження об'єкта за всіх умов повинна залишатись вільною та не перекриватись інструментами.

Вісь операційної дії яка представлена у вигляді умовної лінії передачі фізичних зусиль від рук хірурга до об'єкта операції, також може бути представлена складною траєкторією, при чому, чим вона довша та складніша за формою, тим складніше виконувати оперативне втручання. При невеликих за розмірами оперативних доступах вісі спостереження та операційної дії не співпадають, а на деяких ділянках можуть розташовуватись паралельно, не перекриваючи одна одну.

Зона доступності. При мініінвазивних оперативних втручаннях характерна обмеженість хірургічних доступів, внаслідок чого досяжними лишаються лише окремі частини анатомічних утворень, що багато в чому визначає успішність втручання.

Об'єм та форма операційного простору. Для мініінвазивних втручань характерною є форма операційного простору у вигляді "конусу", "тубусу", або "колби-реторти", для яких притаманна широка основа. Такі форми операційного простору не випадкові, а найбільш доцільні, так як за своїм об'ємом в декілька разів перевищують свій циліндричний аналог, що забезпечує більшу свободу при хірургічних маніпуляціях, дозволяючи максимально збільшити простір, який розташовується безпосередньо над зоною доступності (чим більше об'єм вільного простору, тим легше оперувати). Розширення цієї частини доступу в 2 рази збільшує площу зони доступності в 4 рази, а об'єм прилеглої частини вільного операційного простору збільшується у 8 разів. Отже, форма доступу із збільшенням його площі на рівні апоневрозу забезпечує максимальну свободу оперування в зоні доступності при мінімальному об'ємі операційного простору, а відповідно і мінімальній площі контакту інструментів з тканинами.

Важливими критеріями оцінки достатності хірургічного доступу та свободи оперування є кути операційної дії. Достатню ширину доступу визначає класичний кут операційної дії (ККОД), який утворений лініями, що з'єднують зовнішні краї доступу та конкретної точки об'єкту операції. Адекватні умови

при виконанні оперативного втручання забезпечує величина ККОД $\geq 25^\circ$ [63], (рис. 5.4).

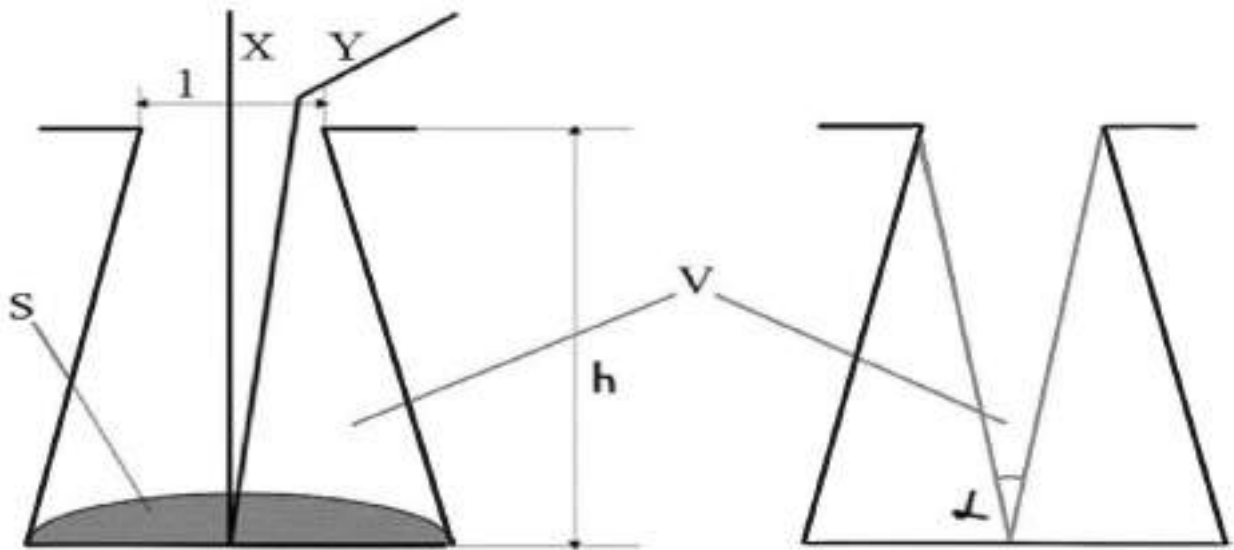


Рис. 5.4. Критерії оцінки доступності при виконання мініінвазивних втручаннях: l – довжина рани; X – вісь спостереження; h – глибина рани; S – зона доступності; V – об’єм та форма операційної рани; Y – вісь операційної дії; α – кут операційної дії.

При визначенні чинників математичної моделі обчислення параметрів операційної рани для радикального видалення ПН нами враховувався той факт, що в переважній більшості клінічних випадків контур патологічного утворення наближається до овалу, тому контур розрізу шкіри, з урахуванням відповідних відступів від пухлини, наближається до форми еліпсу.

Площа еліпсу дорівнює добутку довжин великої та малої напіввісей на число π і розраховується за формулою:

$$S = \pi \times a \times b, \text{ де} \quad (1)$$

a – довжина більшої напіввісі еліпсу; b – довжина меншої напіввісі еліпсу; число π дорівнює величині 3,1415.

Виходячи із цього, в основу моделі обчислення площинних параметрів операційної рани покладено співвідношення розмірі видаляємих тканин у формі еліпсів на рівні шкіри та на рівні глибокої фасції з урахуванням товщини гіподерми.

Для більш спрощеного сприйняття логіки розрахунку, форму операційного простору пропонується розглядати у вигляді конусу.

Геометрично розрахункова модель представлена у вигляді трикутника, вершина якого дорівнює 25° , і який представляє собою перевернутий на 180° аналог ККОД (рис. 5.5).

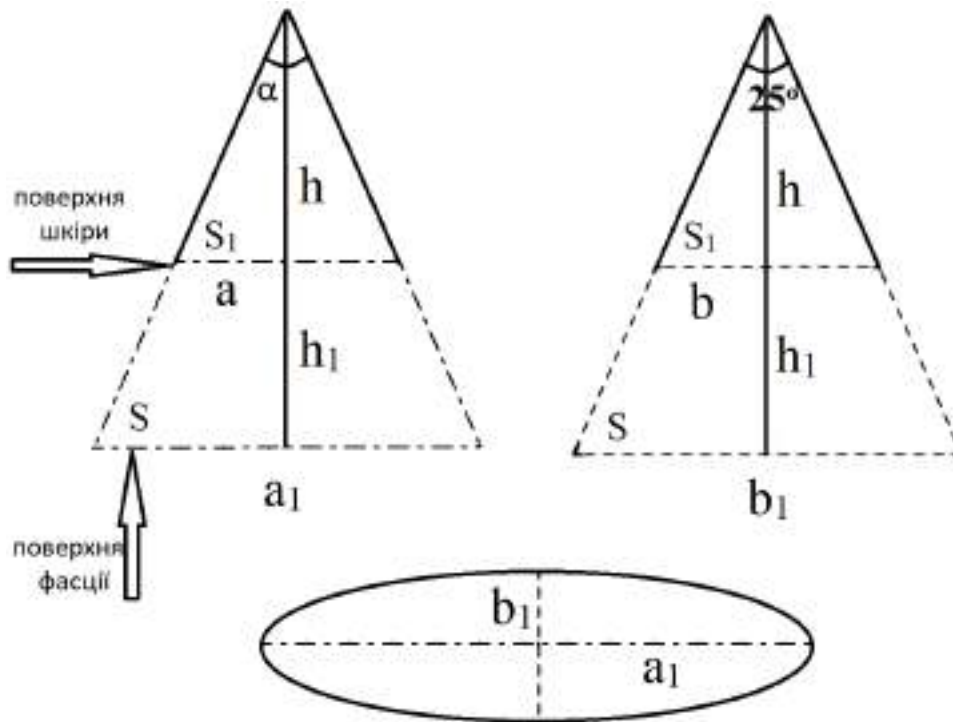


Рис. 5.5. Модельне представлення розрахункової моделі обчислення параметрів операційної рани в двох перпендикулярних напрямках, де: a – більший діаметр еліпсу на рівні шкіри; b – менший діаметр еліпсу на рівні шкіри; h_1 – глибина рани; α – кут огляду (25°) (це кут трикутника, основою якого є менший діаметр фасції; в трикутнику з більшою основою фасції кут буде більшим 25°); S_1 – площа рани на рівні шкіри; S – площа рани на рівні фасції.

Враховуючи параметри чинників операційної рани, визначаємо більший діаметр еліпсу на рівні фасції за формулою:

$$a_1 = a \frac{h_1 + h}{h} \text{ – більша довжина напіввісі еліпсу на рівні фасції,}$$

(2) менший діаметр еліпсу на рівні фасції визначаємо за формулою:

$b_1 = b \frac{h_1 + h}{h}$ – менша довжина напіввісі еліпсу на рівні фасції.

(3)

Висота огляду (обзору) операційної рани визначалась за формулою:

$$h = \frac{b}{\operatorname{tg} \frac{\alpha}{2}} \quad (4)$$

Адаптуючи формули (2) та (3) до формули (1) із урахуванням показника висоти огляду (формула (4)) отримуємо розрахункову формулу площі (S) рани на рівні фасції у вигляді:

$$S = \pi \times \frac{a_1 \times b_1}{4}, \quad (5)$$

Вносячи індивідуальні лінійні показники конкретного новоутворення у формулу (5), яку інтегрували в універсальну програму для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel, швидко та точно отримуємо необхідні розрахункові показники при виконанні радикального оперативного втручання при видаленні пігментних утворень при їх різній локалізації.

Клінічний приклад. Пацієнт Д., вік 16 р., МКСХ№ 11299 госпіталізований на стаціонарне лікування з діагнозом: Пігментний невус в ділянці спини зліва (рис. 5.6).



Рис. 5.6. Пацієнт Д., вік 16 р., МКСХ№ 11299. Д-з: Пігментний невус в ділянці спини зліва (доопераційне фото).

При вимірі лінійних параметрів пігментного новоутворення з'ясовано, що довжина його 15 мм при ширині 5 мм, а з урахуванням подвійної відстані відступу від його країв визначає параметри $a=25$ мм, $b=15$ мм. Товщина підшкірно-жирової клітковини (h_1) в ділянці оперативного втручання 8 мм.

Визначення висоти огляду операційної рани (h) проведено за формулою (4):

$$h = \frac{\text{tg}25^\circ}{2} = \frac{15 \text{ мм}}{0,066} = 227,28 \text{ мм}$$

Розрахунок меншої довжини напіввісі еліпсу на рівні фасції (b_1) проведено за формулою (3):

$$b_1 = 15 \text{ мм} : \frac{8 \text{ мм} + 227,28 \text{ мм}}{227,28 \text{ мм}} = 15,5 \text{ мм}$$

Розрахунок більшої довжини напіввісі еліпсу на рівні фасції (a_1) проведено за формулою (2):

$$a_1 = 25 \text{ мм} : \frac{8 \text{ мм} + 227,28 \text{ мм}}{227,28 \text{ мм}} = 25,9 \text{ мм}$$

Таким чином, параметри видаляємих м'яких тканин у формі еліпсу на рівні фасції мають становити не менше: довжина 25,9 мм при ширині 15,5 мм, що при введенні до формули (5) складають площу:

$$S = 3,14 \times \frac{25,9 \text{ мм} \times 15,5 \text{ мм}}{4} = 315,14 \text{ мм}^2 \text{ або } 3,15 \text{ см}^2$$

Згідно проведених розрахунків пацієнту проведено оперативне втручання по видаленню пігментного новоутворення.

Післяопераційний період мав задовільний перебіг. Післяопераційна рана загоїлась первинним натягом. На 7 добу знятий шов шкіри, дитина в задовільному стані виписана на амбулаторне лікування.

При контрольному огляді через 6 та 9 місяців ознаки рецидивного перебігу патології у пацієнта відсутні.

5.2 Математичне просторове обґрунтування оптимальних параметрів обсягів площі гістологічного дослідження операційного матеріалу.

Деякі пігментні утворення шкіри мають складну просторову геометричну форму у вигляді відростків по периметру свого об'єму, як по краям так і в глибину, і які розпізнати клінічно (візуально) при видаленні пухлини неможливо. При цьому умовою для адекватного локального лікування залишається факт повного видалення невусних клітин.

Оптимальне проведення інтраопераційного забору біопсійного матеріалу передбачає повне висічення пухлини разом із зоною безпеки навколо клінічних меж об'єкту настільки глибоко, настільки це необхідно, по можливості єдиним блоком.

Для визначення повноти видалення утворення зазвичай використовують звичайне гістологічне дослідження біоптату в процесі якого патоморфолог препарує операційний матеріал паралельними розрізами, а із отриманих вирізків в подальшому виготовляють тонкі зрізи для мікроскопії. При чому, чим більше зрізів, тим більше імовірність виявлення субклінічних ознак пухлини. Однак, навіть при виготовленні великої кількості препаратів, залишається вірогідність діагностичних прогалин, особливо в периферійних відділах біоптату, за рахунок існування "сліпих" проміжків, що не підлягають мікроскопічному обстеженню.

При циліндричному профілі країв операційної рани, а відповідно і профілю об'єму біоптату, існують "проблемні" ділянки при дослідженні країв резекції, особливо в базальних та периферійних відділах пухлини. Натомість, при конусоподібному профілі операційної рани, площа верхнього еліпсу співпадає з площею видаляемого пігментного об'єкту як і при циліндричному профілі, а площа нижнього еліпсу операційної рани на рівні поверхневої фасції

є більшою за рахунок збільшення об'єму базальних та бокових сегментів біоптату при виконанні розрізу під гострим кутом до поверхні шкіри.

З метою зменшення/виключення можливих діагностичних прогалин застосовують тривимірну гістологію (техніку крайових зрізів), згідно з якою спочатку виділяють тонку смужку від вертикального зовнішнього краю операційного матеріалу (крайовий зріз), а потім тонкий шар із основи препарату (базисний зріз), а в останню чергу поперечний зріз із середини препарату що залишився (серединний зріз). Крайовий та базисний зрізи досліджуються на предмет можливої наявності неусних клітин, особливо у відростках пухлини, а по серединним зрізам визначається безпосередньо морфологічна структура самої пухлини.

Перед виконанням оперативного втручання для точного топографічного орієнтування сторін біоптату виконували маркування медичним хірургічним маркером шкіри масиву тканин, що підлягали видаленню, шляхом нанесення на шкіру клінічних візуальних меж пухлини, навколо яких маркером позначали контур проведення розрізу з урахуванням необхідної безпечної відстані. Для чіткої просторової орієнтації периметр тканин, що підлягали видаленню, відповідно до годинникового циферблату маркували відповідно на 3^h, 6^h, 9^h та 12^h для послідуєчого гісто-топографічного визначення клінічної локалізації відповідних сегментів контуру пігментного утворення за уявним годинниковим циферблатом. Після проведення маркування шкіри, виконувалось оперативне втручання, видалення пігментного утворення із застосуванням приладів оптичного підсилення зображення операційних об'єктів. В сумнівних випадках, при складних (відросчастих) формах пігментного об'єкту, виконувалось периопераційне морфологічне дослідження видаленого матеріалу шляхом виготовлення криогістологічних зрізів методом безпрогалинної гістології країв операційної рани (тривимірна гістологія) (рис. 5.7).

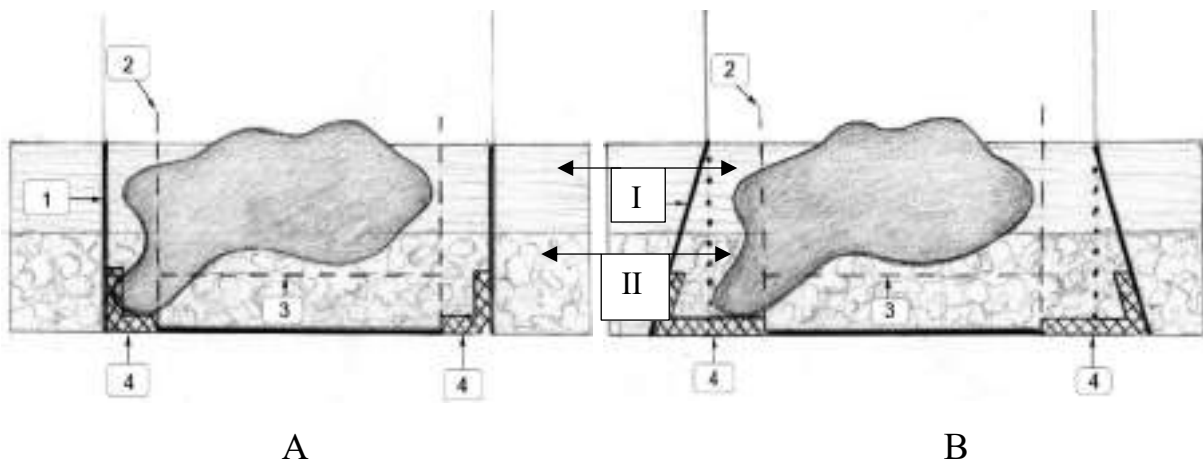


Рис. 5.7. Схема профілактики можливих гістологічних прогалин при виконанні тривимірної гістології при різній геометрії операційної рани: А – схема розрізу під прямим кутом, В – схема розрізу під гострим кутом до поверхні шкіри. I – шар епідермісу, II – дерма. 1 – лінія резекції утворення, 2 – розріз для отримання крайової вирізки, 3 – розріз для отримання базисної вирізки; 4 – "проблемні" ділянки дослідження країв резекції.

Обов'язковими показами для виконання біопсії запропонованим методом ми вважали:

1. Локалізація невусного утворення у важкодоступних місцях;
2. Планування застосування органо зберігаючих операційних методик;
3. У випадках необхідності первинного повного (остаточного) видалення пухлин (при неможливості повторного втручання), в процесі виконання якого передбачається застосування трудомістких методик закриття післяопераційної рани;
4. Необхідність обов'язкового підтвердження повної локальної резекції меланоцитарного об'єкту при його агресивному рості;
5. При продовженому (рецидивному) перебігу патології.

Так як в операційному матеріалі інформаційне навантаження про тип пігментного утворення та наявність "відростків" пухлини, що визначає подальшу лікувальну тактику, належить середині пухлини та краям резекції, ефективність гістологічного методу визначається повнотою дослідження операційного матеріалу.

За допомогою запропонованої математичної моделі проведені розрахунки наступних параметрів операційного матеріалу:

1. Площа резекційних країв операційного матеріалу;
2. Площа основи операційного матеріалу;
3. Загальна площа морфологічного дослідження поверхні операційного матеріалу;
4. Визначення різниці обсягів операційного матеріалу, що підлягає гістологічному дослідженню при різних методах його забору.

Для визначення загальної площі поверхні операційного матеріалу нами розроблена розрахункова просторова геометрична модель біоптату у вигляді усіченого еліптичного конусу (рис. 5.8).

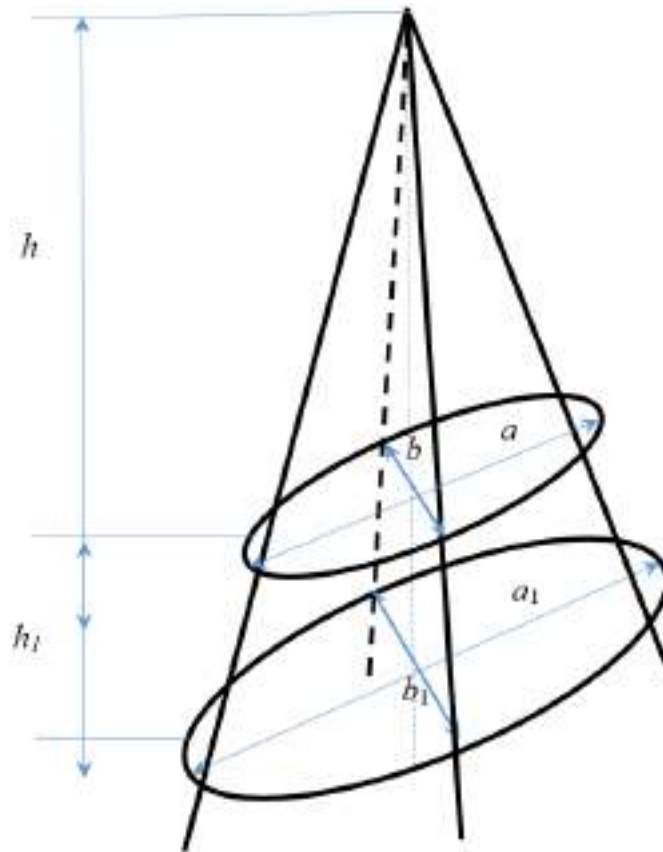


Рис. 5.8. Схема просторової геометричної моделі для розрахунку площі гістологічного дослідження біоптату (a – більший діаметр еліпсу на рівні шкіри; b – менший діаметр еліпсу на рині шкіри; h – висота огляду операційного об'єкту; h_1 – висота біоптату; α – кут огляду).

Загальна площа гістологічного дослідження біоптату складається із суми площі дна (площа основи) рани та площі її стінок (площа стінок усіченого конусу).

Для розрахунку загальної площі дослідження біоптату проведені обчислення площ бокових стінок та основи для двох конусів. При цьому приймаємо до уваги те, що верхівка верхнього конуса (конус №1) починається від "точки огляду" і лежить своєю основою на поверхні шкіри, а верхівка повного конуса (конус №2) також починається від "точки огляду", а основою його є дно рани.

Враховуючи величини a, b, h, a_1, b_1, h_1 виконуємо розрахунок площ конусів №1 та №2.

Розрахунок площі конуса №1 визначали за формулою:

$$S_{\text{ел.кон.}} = S_{\text{бок.}} + S_{\text{осн.}};$$

$$S_{\text{бок.}} = a \cdot \sqrt{\left(\frac{b}{2}\right)^2 + h^2} \cdot E \left(\frac{h}{\frac{a}{2}} \cdot \sqrt{\frac{\left(\frac{a}{2}\right)^2 - \left(\frac{b}{2}\right)^2}{\left(\frac{b}{2}\right)^2 + h^2}}; \frac{\pi}{2} \right);$$

$$S_{\text{осн.}} = \pi \cdot \frac{a \cdot b}{4}.$$
(6)

Розрахунок площі конуса №2 визначали за формулою:

$$S_{\text{ел.кон.1}} = S_{\text{бок.1}} + S_{\text{осн.1}};$$

$$S_{\text{бок.1}} = a_1 \cdot \sqrt{\left(\frac{b_1}{2}\right)^2 + (h+h_1)^2} \cdot E \left(\frac{(h+h_1)}{\frac{a_1}{2}} \cdot \sqrt{\frac{\left(\frac{a_1}{2}\right)^2 - \left(\frac{b_1}{2}\right)^2}{\left(\frac{b_1}{2}\right)^2 + (h+h_1)^2}}; \frac{\pi}{2} \right);$$

$$S_{\text{осн.1}} = \pi \cdot \frac{a_1 \cdot b_1}{4};$$

(7)

При обчисленні площ конусів №1 та №2 враховували, що

$E\left(\bullet; \frac{\pi}{2}\right)$ – еліптичний інтеграл 2 роду

Маючи площі конусів №1 та №2, шляхом визначення різниці між ними, визначаємо площу основи та стінок усіченого конуса (площу поверхні біоптату), при цьому площа бокової поверхні усіченого еліптичного конуса визначається за формулою:

$$S_{\text{ус.бок.}} = S_{\text{бок.1}} - S_{\text{бок.}} \quad (8)$$

Для визначення різниці обсягів операційного матеріалу для гістологічного дослідження при різних методах забору біоптату, було проведено розрахункове порівняльне обчислення площ їх зовнішніх поверхонь (площі бокової поверхні та площі дна рани) при звичайній формі операційного матеріалу у вигляді канонічного циліндру другого порядку та за умов його форми у вигляді усіченого еліптичного конусу (рис. 5.9).

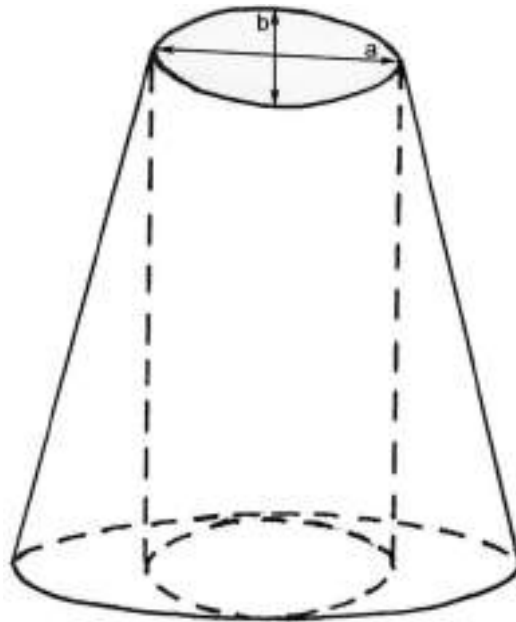


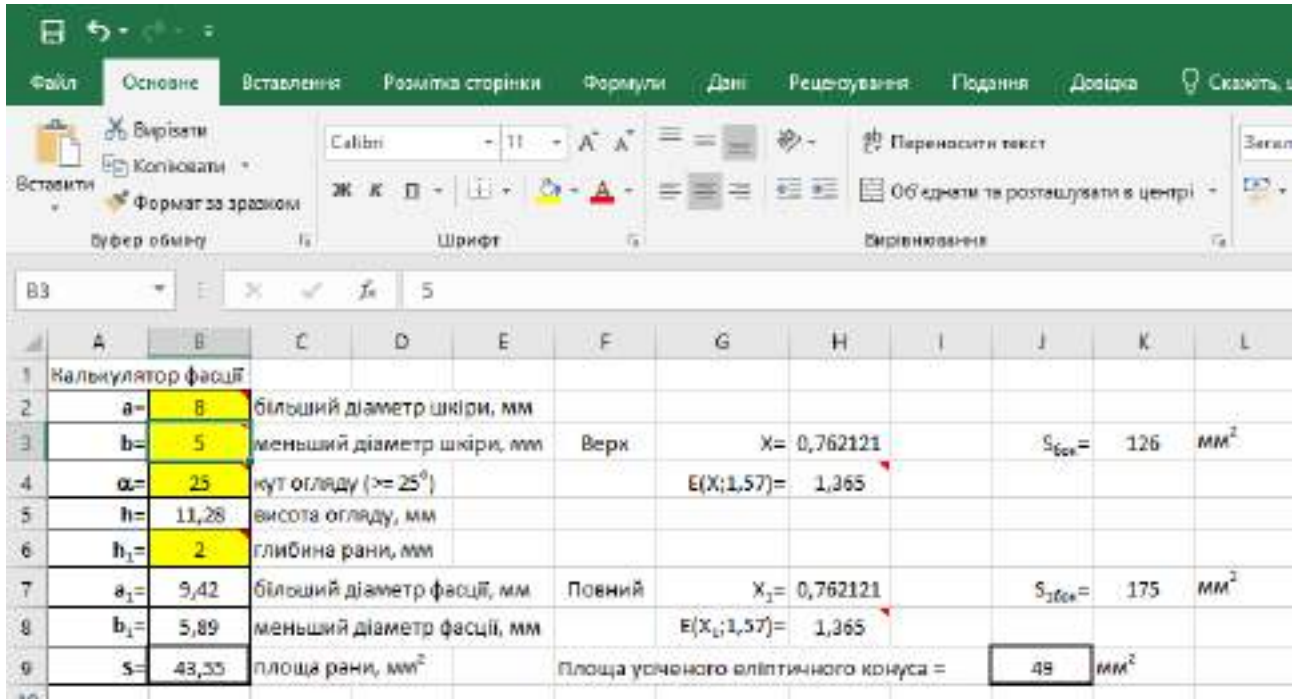
Рис. 5.9. Порівняльна схема обсягів гістологічного дослідження при різних формах біоптату за умови однакових параметрів операційного доступу на рівні шкіри (а – більший діаметр рани; b – менший діаметр рани).

Приклад. Для уніфікації та об'єктивізації розрахунків при різних формах біоптатів використовуємо однакові довільно обрані параметри, а саме: а – більший діаметр еліпсу на рівні шкіри = 8 мм; b – менший діаметр еліпсу на рівні шкіри = 5 мм; h_1 – висота біоптату = 2мм; α – кут огляду = 25° .

З урахуванням заданих параметрів, які вводили в розроблений калькулятор, обчислювали загальну площу (S_K) зовнішньої поверхні біоптату у

вигляді усіченого конусу шляхом сумачі площі його бокової поверхні ($S_{БП}$) та площі основи (S_0).

У відповідності до отриманих даних: $S_{БП} = 49,0 \text{ мм}^2$, $S_0 = 43,55 \text{ мм}^2$ загальна площа S_K дорівнює $92,55 \text{ мм}^2$ (рис. 5.10).



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Калькулятор фасції											
2	a=	8	більший діаметр шкіри, мм									
3	b=	5	менший діаметр шкіри, мм		Верх	X=	0,762121			S _{бп} =	126	мм ²
4	α=	25	кут огляду (>= 25°)			E(X;1,57)=	1,365					
5	h=	11,28	висота огляду, мм									
6	h ₁ =	2	глибина рани, мм									
7	a ₁ =	9,42	більший діаметр фасції, мм		Повний	X ₂ =	0,762121			S _{бп} =	175	мм ²
8	b ₁ =	5,89	менший діаметр фасції, мм			E(X ₁ ;1,57)=	1,365					
9	S=	43,55	площа рани, мм ²		Площа усіченого еліптичного конуса =					49	мм ²	

Рис. 5.10. Зовнішній вигляд апаратно-програмного інтерфейсу калькулятора в програмі Excel.

Враховуючи довільно обрані параметри, а саме: a – більший діаметр еліпсу на рівні шкіри = 8 мм; b – менший діаметр еліпсу на рівні шкіри = 5 мм; h_1 – висота біоптату = 2мм, площу бокової поверхні обчислювали за формулою:

$$S_{БП} = h_1 \times L, \quad (9)$$

де L – периметр еліпсу, який розраховувався за формулою:

$$L = 2\pi\sqrt{(a^2 + b^2)}/8 \quad (10)$$

що після відповідних розрахунків визначило величину u 20,96 мм.

Враховуючи величину L у формулі (9) отримуємо $S_{БП}$, яка дорівнює $41,92 \text{ мм}^2$.

Площу основи біоптату (S_0) визначали за формулою:

$$S_0 = \pi ab/4 \quad (11)$$

Отримана величина S_0 склала $31,41 \text{ мм}^2$.

Склавши величини $S_{\text{БП}}$ та S_0 отримуємо загальну площу поверхні біоптату за умов її циліндричної форми, яка складає $73,33 \text{ мм}^2$.

Визначення різниці величин площ поверхонь біоптатів різної геометричної форми шляхом:

$$\Delta S = S_{\text{к}} - S_{\text{ц}} = 92,55 \text{ мм}^2 - 73,33 \text{ мм}^2 = 19,22 \text{ мм}^2.$$

Таким чином, величина площі операційного матеріалу у формі усіченого еліптичного конусу в 1,26 рази або на 20,76% більше ніж його аналог еліптичної циліндричної форми.

В усіх випадках пухлину для тривимірного гістологічного дослідження висікали у формі еліпсу із зоною безпеки (здорова тканина навколо пухлини). Хірургічний напрямок розрізу формували із нахилом до поверхні шкіри в бік пухлини із утворенням з нею гострого кута, при цьому верхню частину дерми зрізали менше ніж її нижню частину.

Саме такий підхід до формування профіля операційної рани покращує умови для подальшого реконструктивного закриття ранового дефекту (рис. 5.11).

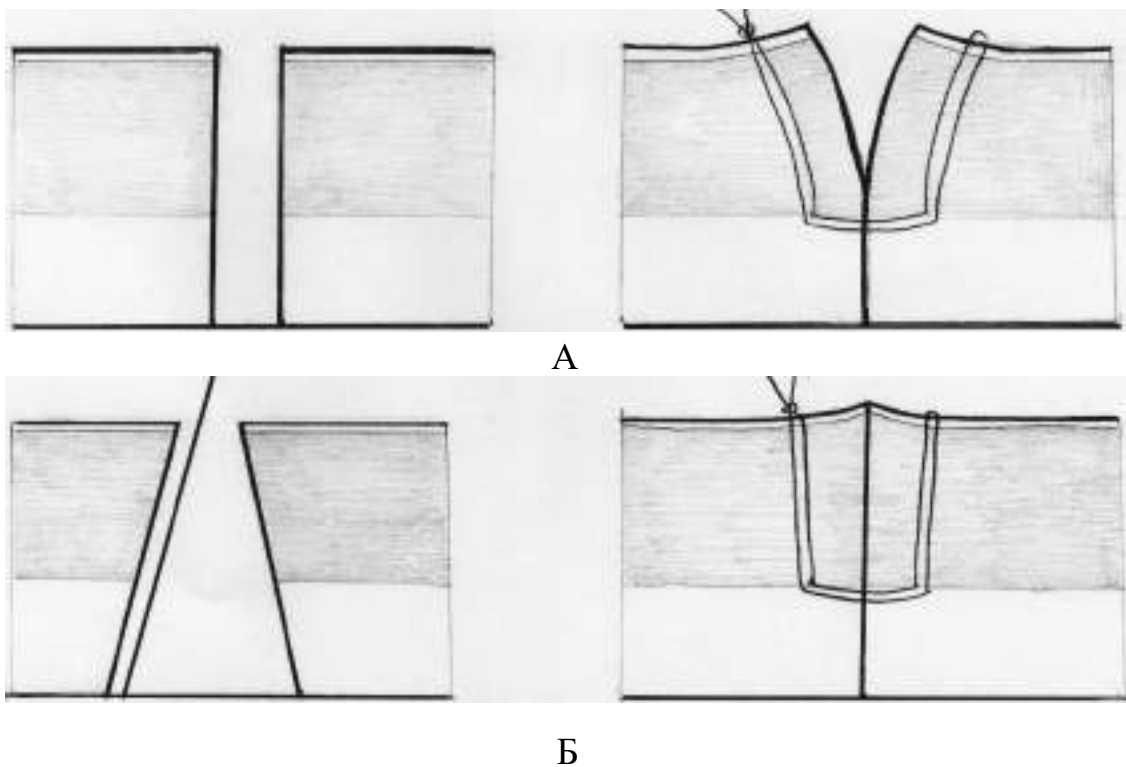


Рис. 5.11. Порівняльна схема розрізів при видаленні пігментних утворень: А – розріз під прямим кутом до поверхні шкіри (за умов натягу швів

відбувається неповне зведення країв рани); Б – розріз під гострим кутом до поверхні шкіри (при швах під натягом країв рани повністю адаптуються).

При лінійній довжині післяопераційної рани більше 2,0 – 2,5 см або при наявності у пацієнта різних за товщиною протилежних країв гіподерми, нами запропонована методологія адаптації всіх шарів протилежних країв рани.

На дану методику отримано патент України №121938 "Спосіб ушивання післяопераційних ран з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини".

Враховуючи зональність післяопераційної рани методологія запропонованого способу полягала в наступному. Після виконання основного етапу оперативного втручання та ретельного гемостазу, країв рани широко розводили за допомогою хірургічних гачків.

Починаючи зі сторони післяопераційної рани із більшою товщиною підшкірно-жирового шару, накладають адаптуючий шов, починаючи вкол атравматичної голки з біодеградуючою ниткою зсередини назовні та зверху донизу, через підшкірно-жирову клітковину та поверхневу фасцію із захватом власної фасції на протязі 2.0 – 2.5 см в глибині рани з виколом на цьому ж боці в зворотному порядку та подальшим проведенням лігатури зсередини назовні із захватом поверхневої фасції підшкірно-жирового шару протилежної стінки без сепарування шкіри.

При затягуванні кінців лігатури I↔II частина нитки "А – В" прижимає вглибину рани верхній край більш товстого жирового шару, а протилежна горизонтальна частина лігатури "С – Д" підіймає верхній край жирового шару таким чином одночасно спів ставляючи верхні країв підшкірно-жирового шару з обох сторін рани, за рахунок чого відбувається адаптація тканин з різною їх товщиною (рис. 5.12).

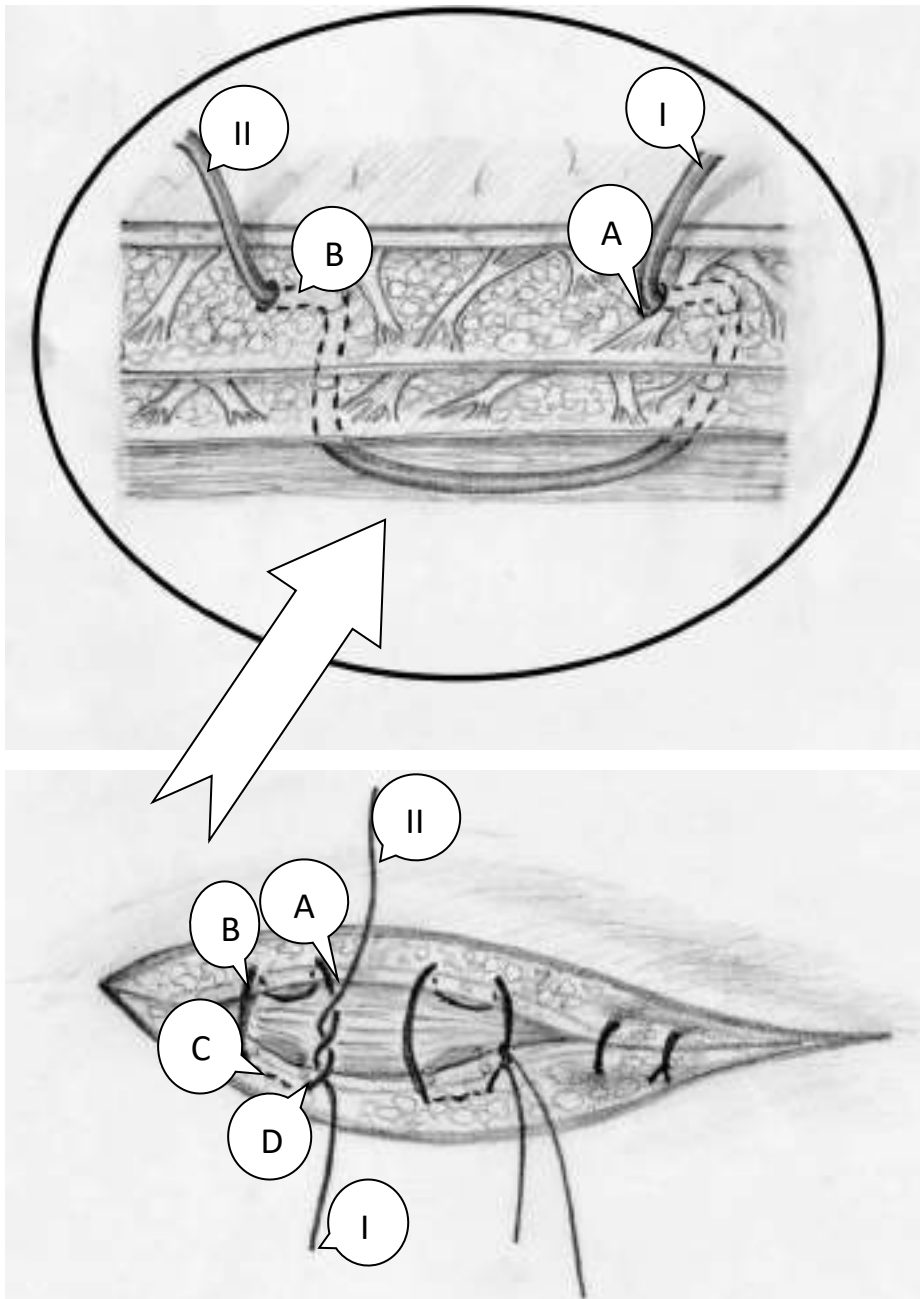


Рис. 5.12. Схема накладання швів згідно запропонованого способу закриття післяопераційної рани (пояснення за текстом).

Всі вколи голки та проведення лігатур при ушиванні рани виконувались в обов'язково на рівні зони "С" та глибше.

Серед усіх хворих, у яких післяопераційні рани були ушиті запропонованого способу визначалось їх загоєння первинним натягом, місцеві інфекційні ускладнення були відсутні у всіх клінічних випадках. При контрольних оглядах пацієнтів через 3, 6 та 9 місяців після ушивання

післяопераційних ран грубих келоїдних деформацій рубця не спостерігалось в жодному випадку.

5.3 Покрокове представлення етапів запропонованої методики видалення пігментних новоутворень шкіри.

Сучасні вітчизняні та закордонні наукові джерела інформації засвідчують, що дискусійними залишаються питання щодо способу та техніки видалення пігментних новоутворень шкіри.

Враховуючи отримані власні дані математичного моделювання оптимальних параметрів операційного доступу та раціональні принципи мікрографічної хірургії нами розроблена методика видалення ПНШ схема якої, на основі клінічного прикладу, представлена нижче.

Клінічний приклад. Хворий Г., вік 15 років, МКСХ №8060, госпіталізований до хірургічного стаціонару з діагнозом: Пігментний невус поперекової ділянки із травмуванням. Після передопераційної підготовки, під загальним знеболенням пацієнту проведено оперативне втручання (протокол операції №414): Видалення пігментного невуса (рис. 5.13).



А

Б

Рис. 5.13. Хворий Г, вік 15 років, МКСХ №8060. Д-з: Пігментний невус поперекової ділянки із травмуванням. А – загальний вигляд пігментного новоутворення; Б – виконання облямовуючого розрізу навколо МН у візуально визначених межах здорової шкіри.

Облямовуючий розріз, на даному етапі, виконується до рівня базальної мембрани епідермісу (локалізації меланоцитів, які знаходяться в базальному шарі) глибиною до 1,0 мм. Про достатню глибину розрізу свідчить поява "кров'янистої роси", так як безпосередньо сам епідерміс не містить кровоносних судин, а його харчування відбувається за рахунок дерми через базальну мембрану.

В подальшому, починаючи від одного з кутів біоптату, який підіймається затискачем догори, у напрямку до зовнішніх (латеральних) країв рани під постійним натягом медіальної частини об'єкту, лезом скальпеля під нахилом $\approx 30^\circ$, продовжують видалення новоутворення (рис. 5.14).

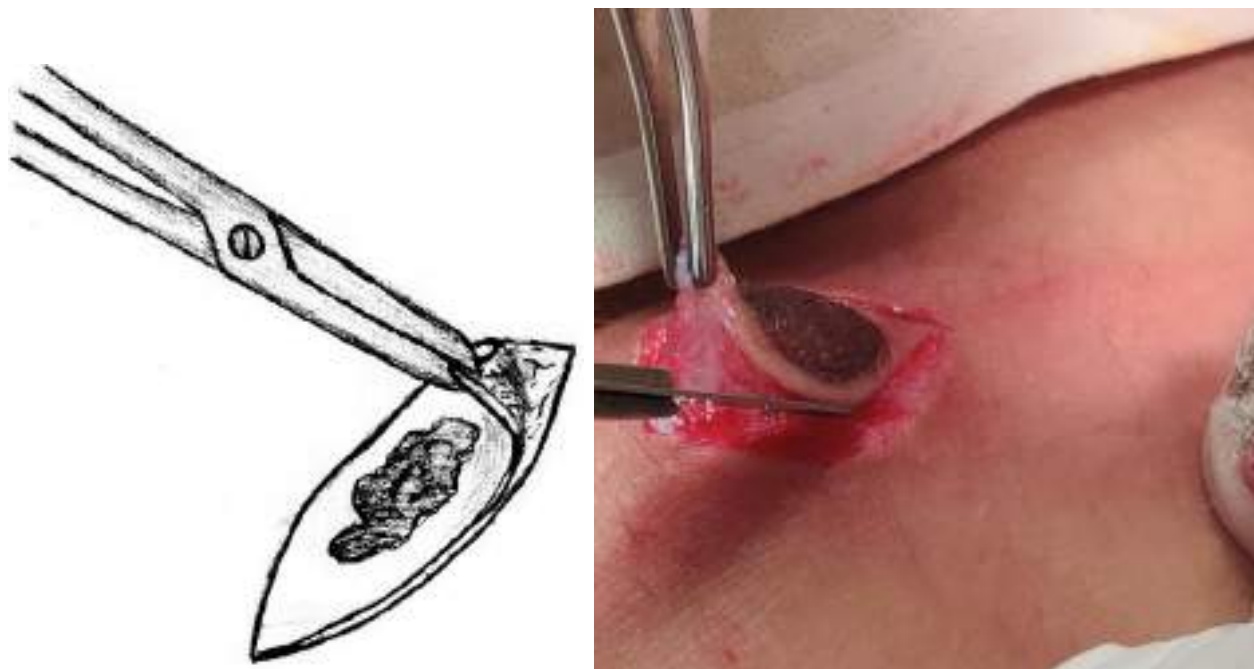


Рис. 5.14. Хворий Г, вік 15 років, МКСХ №8060. Д-з: Пігментний невус поперекової ділянки із травмуванням. Початок висічення повношарового шкірного біоптату від одного із його кутів.

Під постійною тракцією догори об'єкту який підлягає видаленню (біоптату), враховуючи природну хвилеподібну складчастість профілю базальної мембрани, продовжують виділення повношарового клаптя згідно до наміченого шляху розрізу, нижче рівня базальної мембрани, із підшкірно-жирової клітковини. Кут леза скальпеля по відношенню до рівня шкіри зберігає нахил $\approx 30^\circ$ (рис. 5.15).

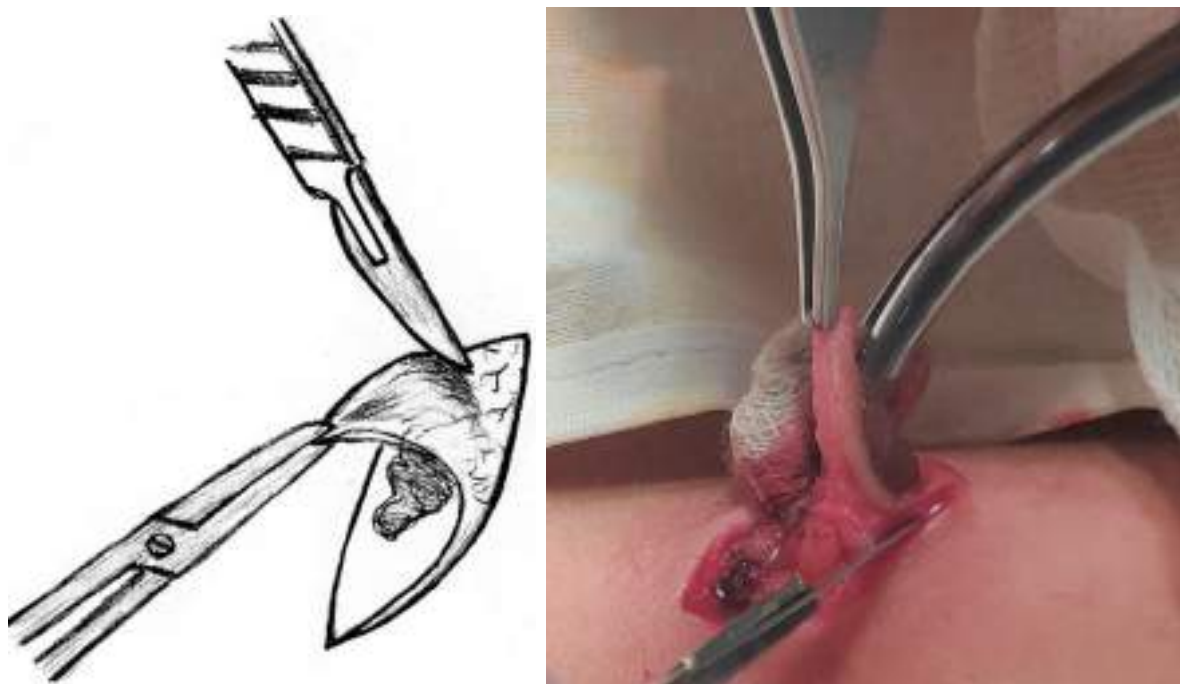


Рис. 5.15. Хворий Г, вік 15 років, МКСХ №8060. Д-з: Пігментний невус поперекової ділянки із травмуванням. Продовження висічення повношарового шкірного біоптату нижче рівня базальної мембрани.

На заключному етапі оперативного втручання, повношарове пасмо-біоптат висікається одним блоком, обов'язково разом із підшкірно-жировим прошарком безпосередньо до рівня поверхневої фасції (рис. 5.16).

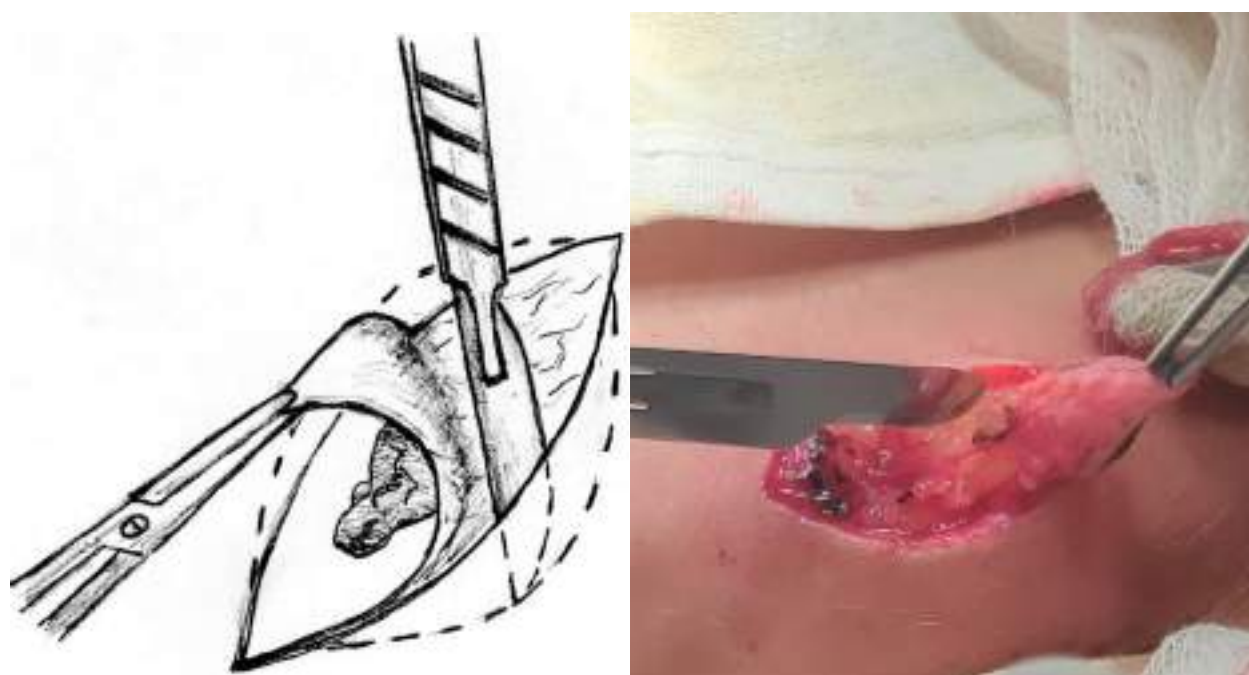


Рис. 5.16. Хворий Г, вік 15 років, МКСХ №8060. Д-з: Пігментний невус поперекової ділянки із травмуванням. Заключний етап видалення повношарового пасма-біоптату на рівні поверхневої фасції.

Схема та загальний вигляд післяопераційної рани представлений на рис 5.17.

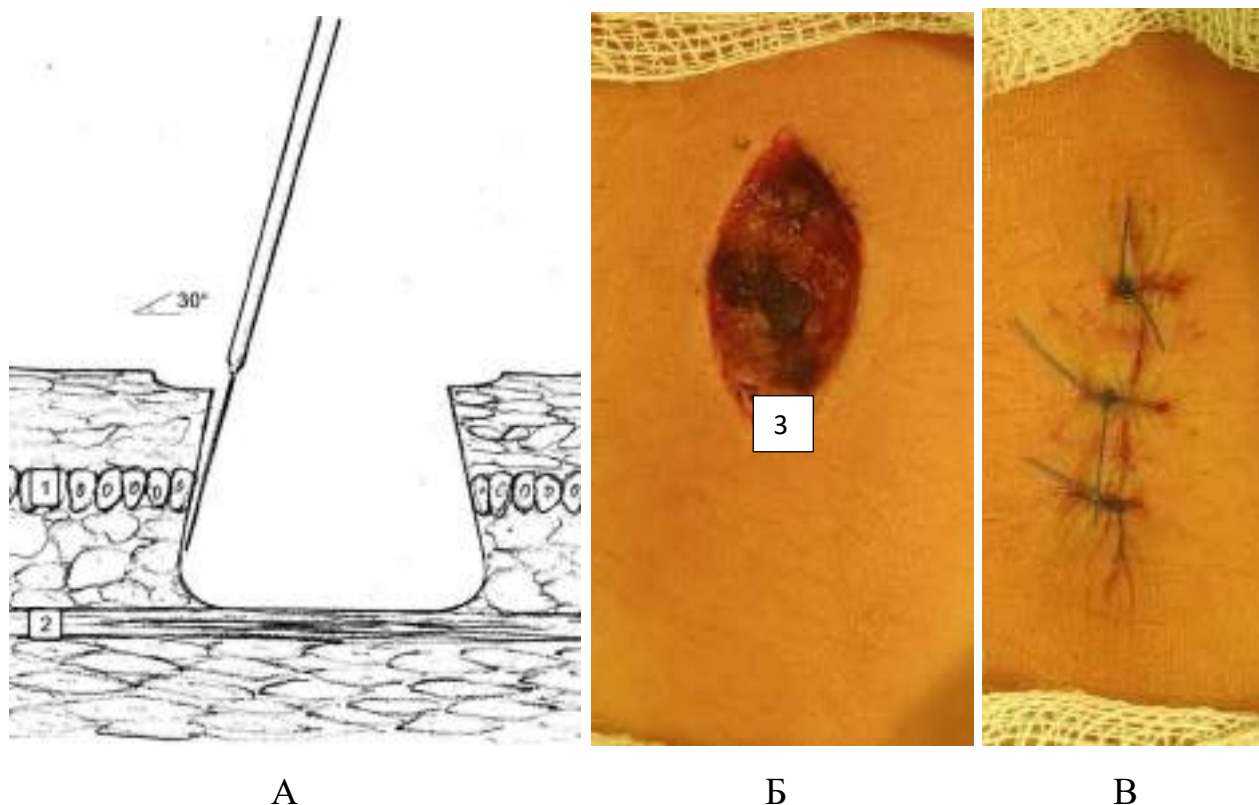


Рис. 5.17. Хворий Г, вік 15 років, МКСХ №8060. Д-з: Пігментний невус поперекової ділянки із травмуванням. А – схема глибини та профілю післяопераційної рани; 1 – базальний шар епідермісу, 2 – поверхнева фасція; Б – зовнішній вигляд післяопераційної рани після видалення ПНШ та гемостазу; В – зовнішній вигляд післяопераційної рани після накладання швів (відсутність ознак натягу країв шкіри). 3 – кут рани, з якого починалось висічення об'єкту.

Післяопераційна рана зажила первинним натягом. При огляді пацієнта через 6 місяців після оперативного втручання післяопераційний рубець м'який, еластичний, без ознак келоїдної/гіпертрофічної трансформації. Ознаки рецидиву патологічного процесу відсутні.

Слід зазначити, що запропонована методика оперативного видалення ПНШ, на основі почергових етапів проведення хірургічного втручання, володіє певними перевагами перед традиційними підходами:

1. можливість безпосереднього мікроскопічного контролю різних шарів тканин латеральної/медіальної сторін та дна операційної рани на будь

якому етапі оперативного втручання, що гарантує виникнення рецидивів (продовженого росту) патологічних пігментних новоутворень;

2. застосування мікрографічних принципів в повношаровому клапті шкіри сприяє швидкому загоєнню рани та мінімальному ризику інфікування;

3. еліпсоподібна форма та колбо подібний профіль операційної рани сприяють отриманню найкращого косметичного результату, який пов'язаний із невеликим за розмірами післяопераційним дефектом м'яких тканин.

Для кращої адаптації країв рани за її захисту згори використовували смужки лейкопластиру в поперечному до лінії рани напрямку, незалежно від виду швів (рис. 5.18).

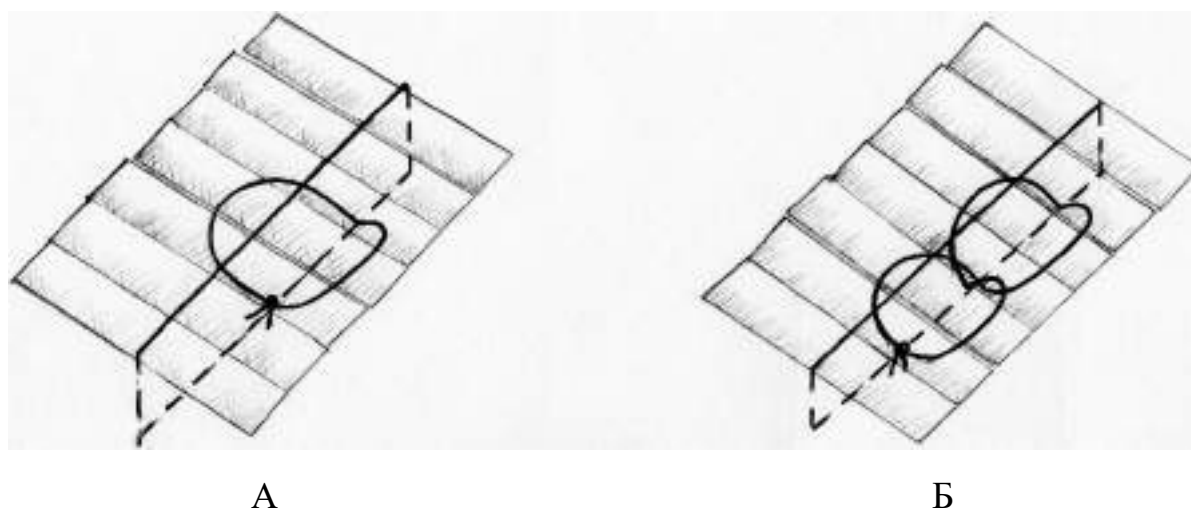


Рис. 5.18. Схема укріплення ліній швів: А – тип "метелик", Б – "вісімка" смужками стерильного лейкопластиру.

Підводячи підсумки даного розділу наукового дослідження можливо визначити деякі його позитивні аспекти.

Формування операційної рани, а відповідно і конфігурації операційного матеріалу для подальшого гістологічного дослідження у формі усіченого еліптичного конуса, на відміну від форми у вигляді звичайного еліптичного циліндру дозволяє видаляти можливі паросткові структури (елементи) пухлини, особливо її базальних країв та основи, які можуть локалізуватись в більш глибоких шарах дерми та не підлягають макроскопічній візуалізації, що сприяє зменшенню рецидивів захворювання, а також сприяє профілактиці виникнення

меланом, які можуть походити із тканини внутрішньо дермального невуса, а також безпосередньо під ним, що особливо важливо при вроджених ПН.

Порівняльний математичний розрахунок згідно до запропонованої просторової геометричної моделі біоптату у вигляді усіченого еліптичного конусу переконливо засвідчує збільшення корисного обсягу операційного матеріалу при плановому гістологічному дослідженні у порівнянні із циліндричною еліпсною конфігурацією біоптату за рахунок залучення у поле мікроскопічного вивчення можливих "залишкових структур" (відростків), що відповідають меланоцитарним невусам, під маскою яких можуть відбуватись розвиток початкових стадій меланоми.

До безсумнівних переваг форми операційної рани при видаленні ПН у вигляді усіченого еліптичного конусу відноситься також той факт, що при більшій радикалізації оперативного втручання їй притаманні менші пластичні і косметичні втрати та кращий естетичний ефект, що особливо важливо при локалізації пігментних утворень на відкритих та естетично важливих ділянках організму дитини, у якого в процесі росту може відбуватись збільшення в розмірах післяопераційних рубців.

РОЗДІЛ VI. РОЗРОБКА РАЦІОНАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ПО УДОСКОНАЛЕННЮ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ, ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ МЕЛАНОЦИТАРНИХ НЕВУСІВ ШКІРИ У ДІТЕЙ

6.1 Застосування методу балонної дермотензії в лікуванні вроджених гігантських пігментних невусів у дітей.

Можливості реконструктивної хірургії в деяких анатомічних ділянках часто обмежені через відсутність придатних для пластики тканин. Певним проривом у вирішенні цієї проблеми є застосування методу балонного розтягнення, важливими перевагами якого є можливість додаткового збільшення поверхні суміжних непошкоджених тканин із послідуочим ефективним їх використанням у якості пластичного матеріалу, відсутність потреби багаторічного етапного лікування, можливість відновлювати шкірні покриви, які ідентичні за кольором, текстурою та еластичністю оточуючим тканинам. На думку деяких дослідників, тканинному відновленню можуть підлягати навіть великі площі шкіри, за рахунок використання повторних етапів дермотензії, що дозволяє досягти задовільних косметичних та функціональних результатів без створення додаткових донорських деформацій [192].

В зв'язку із відсутністю у вітчизняній та закордонній літературі даних стосовно системного застосування даного методу лікування вроджених гігантських пігментних невусів (ВГПН) в педіатричній практиці щодо застосування балонного, особливо повторного (етапного) розтягнення, певна невизначеність щодо чітких показів та протипоказів до дермотензії, недостатня кількість клінічного матеріалу існує необхідність більш глибокого вивчення кола окреслених питань в сучасній дитячій хірургії. Підґрунтям до проведення даного розділу роботи є те, що експериментальні та клінічні дослідження розтягнутих шкірних клаптів довели, що при дермотензії перфузія шкіри збільшується, а кровопостачання в сформованих клаптях відбувається за

рахунок збільшення васкуляризації граничних ділянок та новоутворенню судин в клаптях, їх адаптації до розтягнення та утворенню із них судинно-тканинної капсули вже через декілька днів після початку експансії [80, 187].

З метою покращення онкологічних, функціональних та косметичних результатів лікування дітей з ВГПН нами проліковано 12 пацієнтів, віком від 3 до 12 років, із використанням розтягнутих місцевих клаптів шляхом дермотензії за неможливістю повного їх видалення за одне оперативне втручання та необхідністю пластики значного за площею дефекту шкіри.

Метод заснований на створенні надлишку незміненої шкіри в ділянці, яка безпосередньо межує з ВГПН та складався із наступних етапів: I етап – імплантація експандеру; II етап – етап безпосередньої дермотензії; III етап – видалення експандеру із повним, або частковим (етапним), висіченням невоцитарного утворення та пластикою дефекту шкіри зміщеним шкірним клаптем. Серед 12 дітей ВГПН мали локалізацію у 8 випадках та тулубі, а в 4 на нижніх кінцівках.

Необхідний розмір експандеру в доопераційному періоді визначали із урахуванням від об'єму запланованого оперативного втручання, анатомічної локалізації патологічного утворення та площі незміненої шкіри в ділянці, що безпосередньо межує із ВГПН.

При етапному видаленні ВГПН оперативне втручання супроводжували обов'язковим гістологічним дослідженням видаленого фрагмента ПН для вивчення морфологічних змін, що відбувались в шарах дерми та судинах шкіри.

При відборі пацієнтів із ВГПН для проведення ендоекспандерної дермотензії проводили диференційний діагноз з схожими пігментними утвореннями, а саме: плямами типу "кофе з молоком", вродженим невусом Беккера, хворобою Реклінгхаузена (вроджений нейрофіброматоз), розложистих папіломатозних невусів і т.п.

Отриманий нами практичний досвід визначив доцільність застосування методу експандерної дермотензії у дітей віком від 3-х років і старше, що пов'язано із тим, що товщина дерми та підшкірно-жирової клітковини, а також

функціональний стан їх мікроциркуляції у дітей старшого віку забезпечує більшу стійкість тканин до дермотензії, що в певній мірі запобігає ускладненням методики (рис. 6.1).

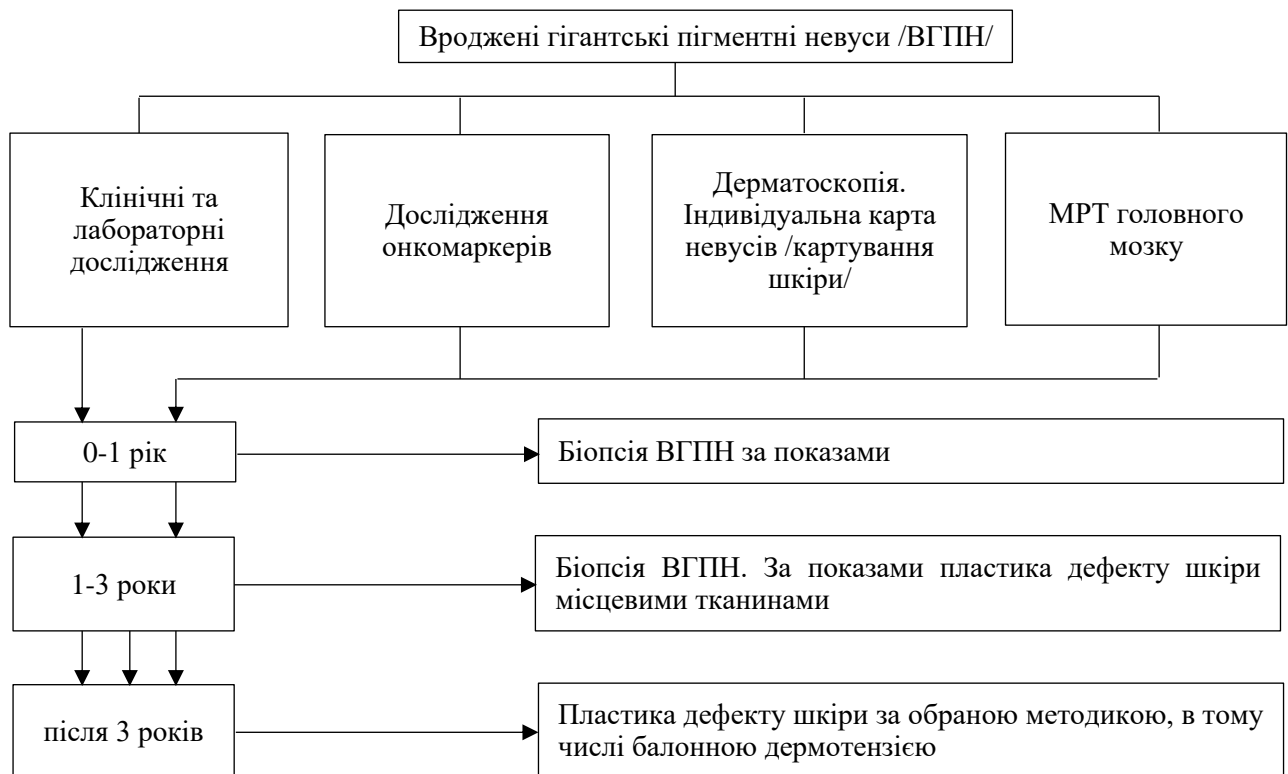


Рис. 6.1. Діагностично-лікувальний протокол при вроджених гігантських пігментних невусах у дітей в залежності від віку.

У віці від 0 до 1-го року вважаємо за доцільне проведення дерматоскопії не менше 2-х разів на рік, а за показами біопсії при підозрі на ознаки малігнізації.

З 2 – 3-х річного віку призначаємо проведення дерматоскопії кожні 6 місяців, а за необхідністю часткове висічення ПН з пластикою дефекту місцевими тканинами.

У дітей старше 3-х річного віку діагностичний алгоритм залишається незмінним, однак діапазон методів пластики шкіри може бути значно розширеним: пластика дефекту місцевими тканинами, пластика дефекту перемісним пасмом шкіри або повношаровим вільним аутоотрансплантатом. Крім цього старша вікова група дозволяє уникати ситуацій з обмеженими можливостями забору пластичного матеріалу у пацієнтів при великих площах

патологічно змінених покривних тканин, а також надає можливість повторного використання донорської зони при проведенні етапної пластики.

Спираючись на фактичний аналіз власних результатів лікування нами сформульовані певні рекомендації щодо профілактики можливих ускладнень при імплантації еспандерів та догляду за ними при проведенні балонної дермотензії:

1. Безпосередньо перед імплантацією експандерів необхідно провести всебічну та остаточну санацію хронічних вогнищ інфекції.

2. Необхідний ретельний індивідуальний підбір об'єму експандеру із урахуванням розмірів невусу та його локалізації. При цьому слід "уникати" певних локалізацій патологічного утворення на передній черевній стінці, внутрішніх поверхнях плеча та стегна, проекції суглобів.

3. Основу еспандеру необхідно розташовувати безпосередньо над щільними тканинами (м'язами, кістками тощо). Розріз шкіри повинен бути у перпендикулярному напрямку до напрямку розтягнення. Локалізація порожнини для постановки еспандеру повинна бути над фасцією, платізмою або апоневротичним шоломом, а її розміри повинні перевищувати площу основи еспандеру на 1,5 – 2,0 см. Формування порожнини та постановка еспандеру повинно відбуватись виключно під візуальним контролем, в тому числі ендоскопічно, з метою забезпечення адекватного гемостазу та попередження можливості пошкодження еспандеру або приймального порту хірургічним інструментарієм. Після постановки еспандеру порожнина повинна містити дренаж, за показами активний, так як зовнішнє розташування порту це можливий шлях до інфікування всієї порожнини. З метою профілактики вторинного інфікування в післяопераційному періоді обов'язкове призначення десенсибілізуючої терапії та антибіотиків широкого спектру дії.

4. Початок розтягнення еспандеру доцільно починати не раніше 7 – 10 днів після імплантації, а введення в його порожнину рідини (стерильного фізіологічного розчину) проводити з інтервалами в 3 – 4 дні, тонкою (інсуліновою) голкою, не більше 10 – 15% об'єму еспандеру на одне введення з

метою профілактики надмірного перерозтягнення шкіри та формування атрофічних рубців.

При виконанні III етапу метода експандерної дермотензії, а саме перед висіченням тканин, які підлягали заміщенню нами обов'язково виконувалось попереднє викроювання розтягнутої шкіри, оцінка можливостей його зміщення без надлишкового натягу, та чітке визначення із відповідним маркуванням меж такого висічення з урахуванням рефракції розтягнутих тканин.

Морфологічні дослідження на етапах лікування виявляли незначні зміни в епідермісі. УЗД в режимі кольорового доплерівського картування виявило, що в процесі проведення експандерної дермотензії перфузія шкіри не зменшувалась, а збільшувалась, що свідчить про участь в експансії судин шкіри.

Клінічний випадок. Хворий Я., вік 3 роки, МКСХ №2685, 5.3.2019 р., госпіталізований в відділення онкогематології ВОДКЛ з діагнозом: Вроджений гігантський пігментний невус в ділянці спини. На першому етапі лікування, після визначення оптимально місця, був встановлений силіконовий експандер відповідного об'єму (рис. 6.2).

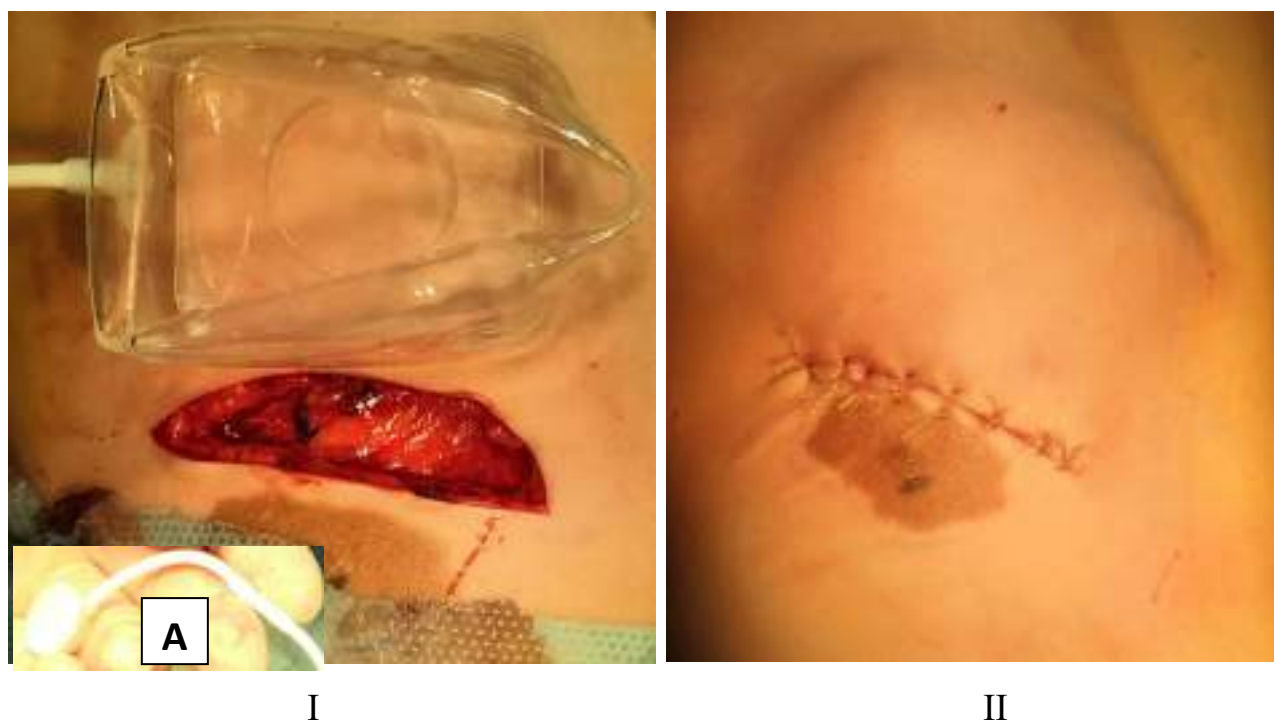


Рис. 6.2. Хворий Я., вік 3 роки, МКСХ №2685. Етапи першого оперативного втручання. I – формування шкірно-підшкірного доступу перед імплантацією

експандера, А – впускний клапан на проксимальному кінці експандеру; II – загальний вигляд ділянки післяопераційного втручання.

Заповнення експандеру почали на 14 добу післяопераційного періоду, після зняття швів. Експансію виконували за допомогою стерильного фізіологічного розчину двічі на тиждень в об'ємі 10 – 20 мл під контролем доплерівської флоуметрії.

Через 2 місяці після імплантації експандеру, було досягнуто максимального його об'єму та створений необхідний запас пластичного матеріалу. Одразу було виконано другий етап оперативного лікування: видалення тканинного ендоекспандеру, висічення пігментного невусу та пластика шкіри місцевими тканинами із дренажуванням ложа рани.

Накладання шкірного шву відбулось без надлишкового на тяжіння країв рани та за повної відсутності порушень мікроциркуляції з боку шкіри (рис. 6.3).



I

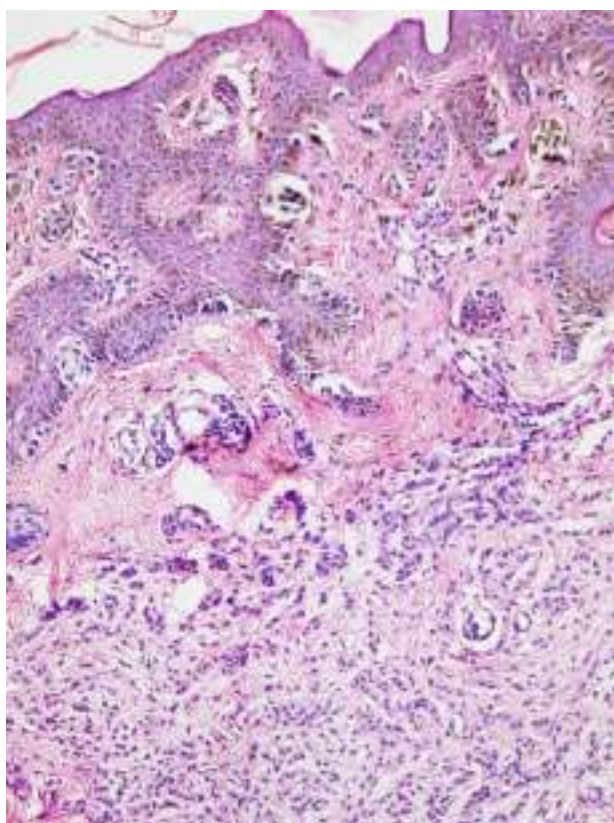
II

Рис. 6.3. Хворий Я., вік 3 роки, МКСХ №5976. Етапи другого оперативного втручання. I – загальний вигляд рани після видалення експандеру та висічення невусу; II – загальний вигляд післяопераційної рани з накладеним косметичним швом шкіри, А – окремий гумовий дренаж до ложа рани.

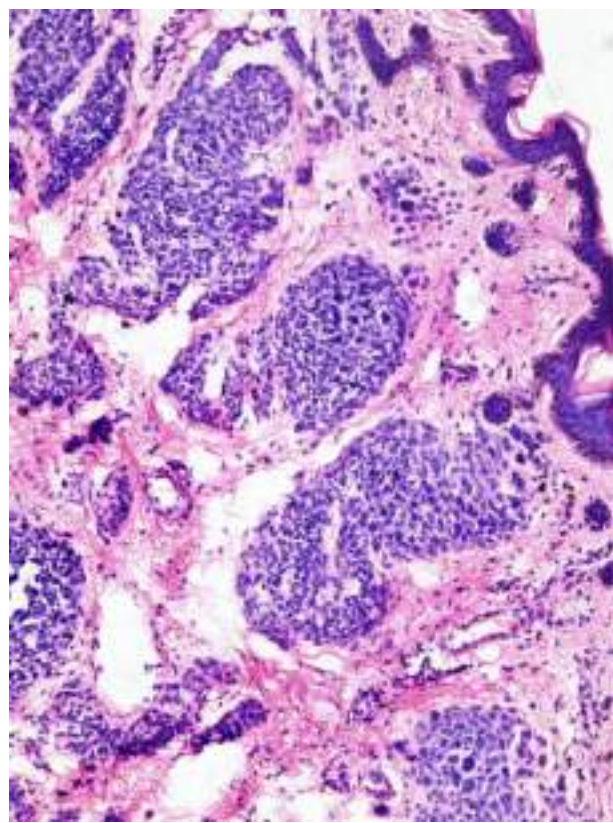
При морфологічному дослідженні видалених біоптатів шкіри на межі із тканиною пігментного невусу до початку та після проведення балонної дерматензії визначені наступні спільні особливості.

Гнізда невусних клітин визначались на межі епідермісу та дерми в області вершин гребеня сітчастого шару шкіри. Також невусні клітини розташовувались внутрішньодермально у вигляді гнізд, тяжів, інколи поодинці серед вираженої фіброзної тканини дерми. У деяких випадках невусні клітини розташовувались у вигляді "острівців" компактної маси. Невусні клітини містили різну кількість пігменту, концентрація якого була більше у верхніх шарах невуса. Серед невусних клітин нерідко визначались гігантські багатоядерні клітини. В базальних шарах епідермісу характерним було визначення лінійної проліферації меланоцитів. В обох випадках морфологічна картина відповідала будові змішаного невусу.

Відмінність в гістологічній будові шкіри на межі з тканиною невусу після проведення балонної дерматензії полягала в кількісному збільшенні венул, артеріол та новоутворених судин (рис. 6.4).



I



II

Рис. 6.4. Хворий Я., вік 3 роки. Морфологічна будова шкіри на межі з тканиною пігментного невусу: I – до початку та II – після проведення балонної

дерматензії (збільшення кількості судин мікроциркуляторного русла).
Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

Післяопераційний період у пацієнта мав задовільний перебіг.

При контрольному огляді через 3 місяці визначається гарний косметичний та функціональний ефекти.

При аналізі отриманих морфо-структурних змін судин шкіри ми підтримуємо думку Р.А. Хагурова із співав., (2016), про те, що саме судинна система є провідним фактором, який визначає ступінь розтягнення м'яких тканин. Дослідники, на основі того, що вже через декілька днів після початку експансії відбувається збільшення кількості артеріол та венул, визначають що кровопостачання в шкірному клапті, який формується за допомогою експандеру, відбувається за рахунок збільшення васкуляризації приграничних областей та новоутворення судин в клапті, їх адаптації до розтягненню та утворенню із них судинно-тканинної капсули [80].

В усіх 12 клінічних випадках нами отримані задовільні косметичні та функціональні результати без ознак порушення мікроциркуляції пасма шкіри на всіх етапах лікування.

Таким чином, методика експандерної дерматензії у дітей є досконалим, високоефективним та оптимальним способом відновлення цілісності шкіри, що дозволяє повністю або частково, але великими площами видаляти вроджені гігантські пігментні невуси на тулубі та в зонах складної анатомічної локалізації при наявності достатньої ділянки незміненої шкіри. Дотримання запропонованих рекомендацій проведення методики балонної дерматензії дозволяє уникати периопераційних ускладнень в усі терміни проведення лікування.

6.2 Визначення рівнів $CCl_2/MCP-1$ в сироватці хворих дітей з меланоцитарними невусами у післяопераційному періоді при різних методах їх видалення.

Моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (monocyte chemoattractant protein 1), моноцитарний хемотаксичний та активуючий фактор (MCP-1/MCAF) або CCL2 (C-C motif ligand 2) – цитокін, що належить до групи CC-хемокинів (β -хемокинів). MCP-1 є найбільш потужним фактором хемотаксису моноцитів та осмосу, а також Т-клітин пам'яті і дендритних клітин до фокусів запалення, що продукуються при пошкодженні тканин [37]. MCP-1 переважно продукується моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами [157]. Джерелом синтезу MCP-1: фібробласти, ендотеліоцити, остеобласти, пухлинні клітини тощо. MCP-1 збільшує хемотактичну активність моноцитів та базофілів, при цьому трафік клітин завжди спрямований по градієнту зростання хемокіна, однак не залучає у вогнище запалення нейтрофілів та еозинофілів, сприяючи підсиленню запального навантаження, яке пов'язане із основним захворюванням. Підвищення інфільтрації пухлинної тканини макрофагами та стимуляція ангиогенезу свідчать про проонкогенний ефект MCP-1 [50, 137]. Інфільтрація пухлин клітинами-хазяїнами регулюється хемокинами пухлинного походження, супер сімейством протизапальних цитокінів, які відповідають за вибіркового набір та активацію мононуклеарних клітин, викликають спрямовану міграцію лейкоцитів, стимулюють їх адгезію та трансендотеліальну міграцію [120].

Через велику кількість хемокинів, що продукуються пухлинами людини та широким спектром їх біологічних функцій, до сьогодні їх точна роль в розвитку та прогресуванні пухлин залишається невизначеною [3].

А чітке визначення можливого впливу хемокинів, особливо на тлі запалення пігментних новоутворень, вкрай важливе із урахуванням того, що механізм регуляції меланоцитів зберігається завдяки експресії меланіну в доброякісних невусах [167].

На сьогоднішній день існує досить велика кількість методів та способів видалення пігментних новоутворень шкіри, які засновані на дії різних фізичних факторів: механічному (хірургічне висічення скальпелем), хвильовому (лазерна абляція, радіо хірургічний за рахунок радіокоагуляції), термічному

(кріодеструкція за рахунок низьких температур, електрокоагуляція за рахунок високих температур при дії струмів високої частоти) тощо [62, 135].

Кожен із існуючих методів радикального лікування ПН має свої покази і проти покази до свого застосування, переваги та візуальні ранні або пізні ускладнення (кровотечі, виразки, рецидиви, келоїдні рубці, локальна гіпопігментація шкіри тощо). Але причини таких ускладнень та несприятливих наслідків лікування в залежності від типу дії обраного фізичного фактору на тканинному/клітинному і імунологічному рівнях на сучасному етапі розвитку медичної науки вивчені недостатньо, що створює передумови для цільового вивчення механізму і виразності розвитку запалення в ранньому післяопераційному періоді та імплементації отриманих результатів в клінічну практику, як можливо важливого фактору стабільності онкологічної патології шкіри в дитячому віці.

Тому метою нашого дослідження було визначення рівня $CCl_2/MCP-1$ в сироватці хворих з меланоцитарними невусами шкіри у післяопераційному періоді при різних методах їх видалення.

В дослідження було залучено 60 дітей з МНШ різної локалізації, 25 хлопчиків та 35 дівчат, які знаходились на стаціонарному лікуванні в клініці дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в період з 2018 по 2020 рр. Середній вік пацієнтів – $9,8 \pm 1,6$ р. З метою об'єктивізації дослідження у всіх пацієнтів площа меланоцитарних утворень складала від 1,0 до 2,5 см². В дослідження нами не залучались пацієнти з цукровим діабетом, вродженими або набутими імуннодефіцитними станами, онкологічними захворюваннями та з будь якими гострими або хронічними запальними процесами, в тому числі з боку шкіри та підшкірно жирової клітковини. Крім того, в процесі виконання інтраопераційного видалення (висічення) утворень, в усіх випадках застосовували тільки загальне знеболення, без місцевого введення анестетиків, і в першу чергу через те, аби уникнути місцевого підвищення внутрішньо тканинного тиску та створення вогнища запалення.

Всі пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від обраного методу видалення пігментних утворень шкіри. I група (n=20) – висічення утворення відбувалось гострим шляхом, за допомогою скальпеля. II група (n=20) – висічення утворення відбувалось за допомогою лазера хірургічного високо інтенсивного "ЛІКА-surgeon", виробник ПМПП "Фотонік Плюс", Україна, сертифікат оцінки відповідності UA.TR.001.015917-18. Потужність на виході 10 Вт, довжина хвилі 940 нм. III група (n=20) – висічення утворення за допомогою височастотного електрохірургічного апарату "BOWA-ARC 350", виробник "BOWA-electronic Gmb&Co.", Німеччина, в монополярному режимі різки (вихідні параметри визначались індивідуально).

У даному дослідженні вивчено біомаркер запалення, а саме рівень $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$, у пацієнтів дитячого віку, які перенесли хірургічне втручання з приводу видалення ПНШ, та оцінювали рівень запальної реакції в залежності від методу їх видалення. Отримані рівні визначаємого біомаркеру запалення у визначені проміжки раннього післяопераційного періоду наведені в таблиці № 6.1.

Таблиця № 6.1.

Динаміка рівня $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в різні терміни дослідження серед пацієнтів всіх груп порівняння.

Рівень MCP-1 в плазмі пацієнтів	Час визначення рівня MCP-1 після оперативного втручання	
	Через 12 годин	Через 24 години
До оперативного втручання (n=60)	15,27±3,31 пг/мл*	
I група (n=20)	39,67±7,18 пг/мл	48,18±7,62 пг/мл
p	<0,05	<0,05
II група (n=20)	54,26±9,12 пг/мл	115,57±16,32 пг/мл
p	<0,05	<0,05
III група (n=20)	68,86±10,31 пг/мл	143,15±18,77 пг/мл
p	<0,05	<0,05

* – достовірна відмінність відносно рівня МСР-1 до оперативного втручання.

Відповідно до результатів проведеного дослідження, рівень $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ у плазмі хворих перед виконанням оперативного втручання складав в середньому $15,27 \pm 3,31$ пг/мл.

За результатами досліджень виявлено підвищення рівня $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ у плазмі пацієнтів I групи в 2,6 рази через 12 годин після оперативного втручання, відповідно $39,67 \pm 7,18$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл до оперативного втручання, ($p < 0,05$), та в 3,15 рази через 24 годин після оперативного втручання, відповідно $48,18 \pm 7,62$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл до оперативного втручання, ($p < 0,05$).

Аналогічна динаміка зростання рівня $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в плазмі спостерігалась і у пацієнтів II групи, але мала більш виразний характер. Так, через 12 годин після оперативного втручання, рівень $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в 3,55 рази перевищував рівень показника цитокіну до оперативного втручання, відповідно $54,26 \pm 9,12$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$), та вже в 7,57 рази через 24 години після операції, відповідно $115,57 \pm 16,32$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$).

Ще більш виразним зростання рівня $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ було притаманним для пацієнтів III групи порівняння. Так у пацієнтів даної групи вже через 12 годин після виконання оперативного втручання рівень цитокіну в 4,5 рази перевищував показник до оперативного видалення пігментного новоутворення, відповідно $68,86 \pm 10,31$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$) а через 24 години зростання рівня цитокіну достовірно перевищувало вже в 9,37 раз величину $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ до операції, відповідно $143,15 \pm 18,77$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$).

Графічний вигляд динаміки збільшення рівнів $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в різні терміни дослідження серед пацієнтів всіх груп порівняння наведено на рис. 6.5.

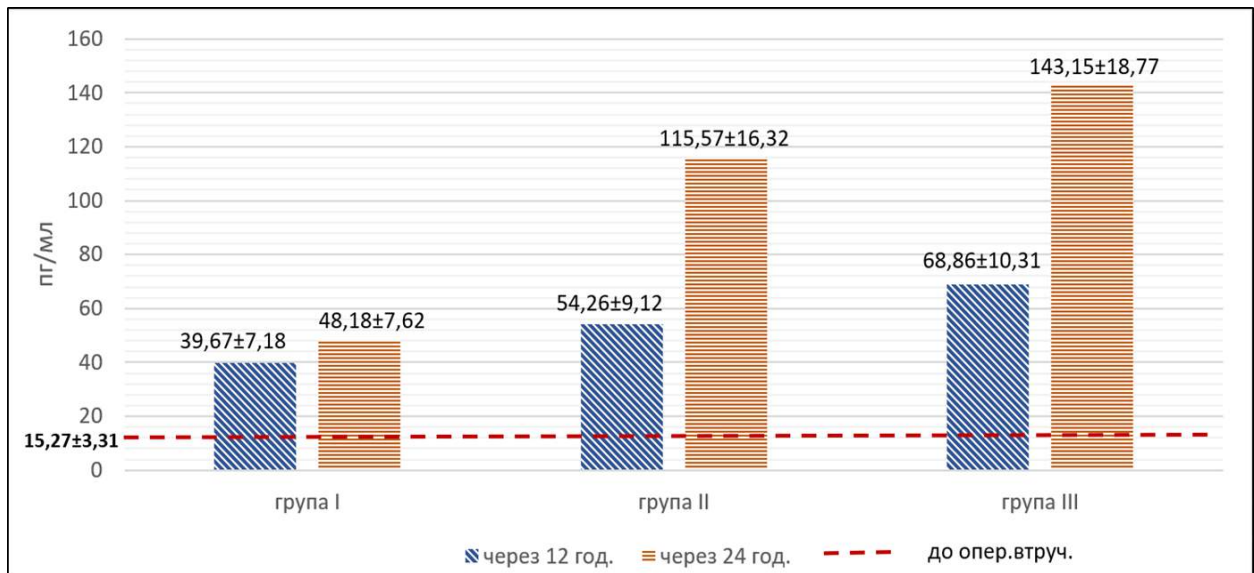


Рис. 6.5. Графік динаміки показників $CCL_2/MCP-1$ в усіх групах порівняння відповідно рівня цитокіну до оперативного втручання.

Ряд досліджень із вивчення потенційних біомаркерів гострого запалення, і в тому числі при МНШ прямо вказують на наявність залежності між ступенем пошкодження тканин та рівнем прозапальних медіаторів в сироватці крові.

Будучи медіатором запалення, $MCP-1$ стимулює проліферацію гладеньких клітин судин та секрецію ними протизапальних цитокінів, які сприяють прогресуванню захворювання за рахунок судинних пошкоджень (в нормальній судинній стінці $MCP-1$ не визначається). Отже, збільшення в сироватці крові $MCP-1$ сприяє розвитку початкових стадій ураження судинного русла або метаболічного дисбалансу, який викликаючи переміжне пошкодження судинної стінки, супроводжує катаболічні процеси, диференціювання ендотеліальних та гладеньких клітин.

З метою оцінки та порівняння рівнів $CCL_2/MCP-1$ в усіх групах дослідження будували ROC криву помилок для визначення чутливості та специфічності отриманих даних відносно обраного методу видалення пігментних новоутворень шкіри у дітей.

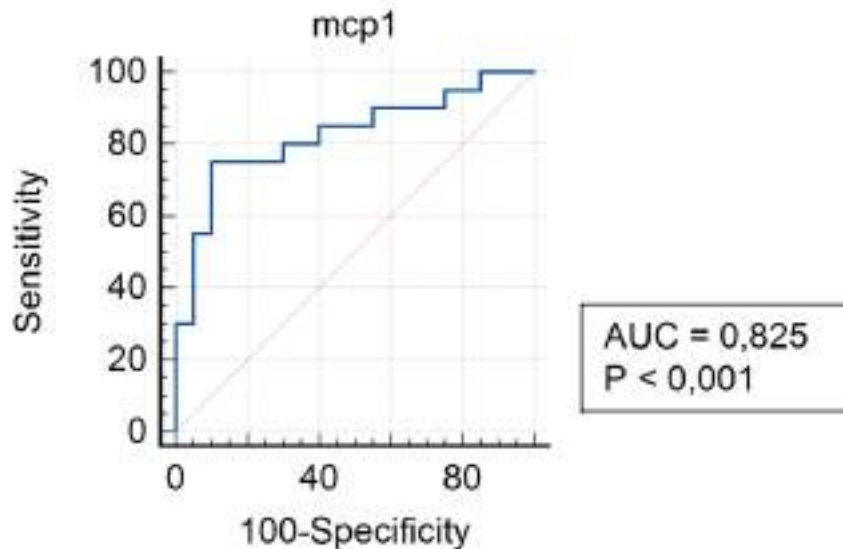


Рис. 6.6. ROC крива показника $CCL_2/MCP-1$ в I групі пацієнтів через 12 та 24 годин після оперативного втручання.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту MCP-1 в сироватці крові дітей I групи показав що площа AUC під ROC-кривою склала 0,825 [0,672 – 0,925 95% ДІ]. Точка відсічки знаходиться на рівні 45,4 пг/мл (чутливість 75,0%, специфічність 90,0%) (рис. 6.6).

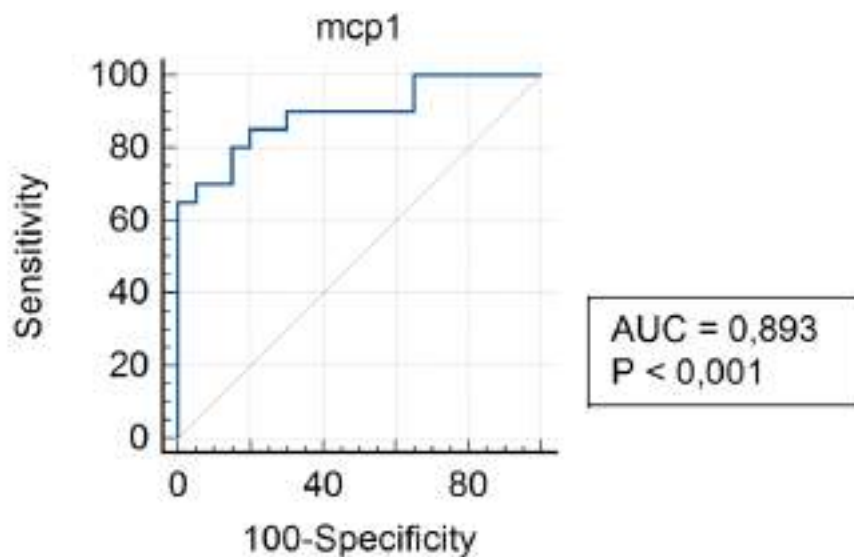


Рис. 6.7. ROC крива показника $CCL_2/MCP-1$ в II групі пацієнтів через 12 та 24 годин після оперативного втручання.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту MCP-1 в сироватці крові дітей II групи визначив, що площа AUC під ROC-кривою

склала 0,893 [0,754 – 0,968 95% ДІ]. Точка відсічки знаходиться на рівні 75,3 пг/мл (чутливість 85,0%, специфічність 80,0%) (рис. 6.7).

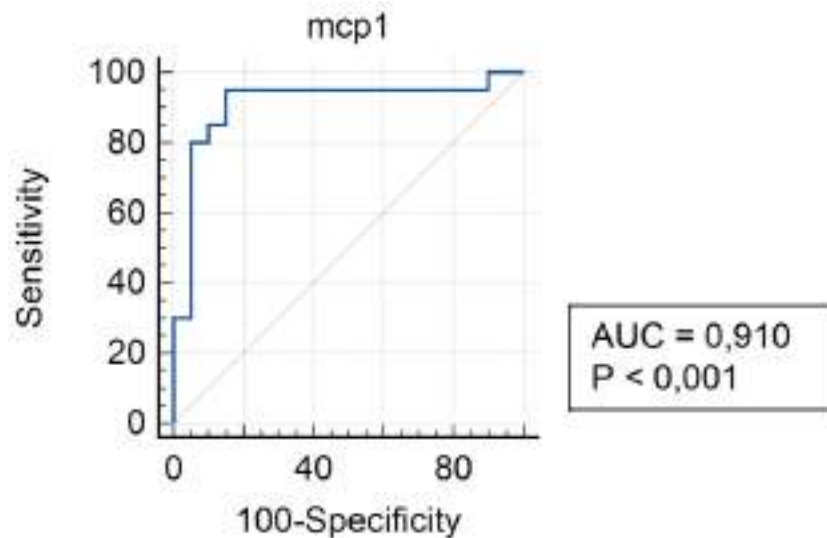


Рис. 6.8. ROC крива показника $CCL_2/MCP-1$ в III групі пацієнтів через 12 та 24 годин після оперативного втручання.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту MCP-1 в сироватці крові дітей III групи, показав що площа AUC під ROC-кривою склала 0,910 [0,776 – 0,977 95% ДІ]. Точка відсічки знаходиться на рівні 92,4 пг/мл (чутливість 95,0%, специфічність 85,0%) (рис. 6.8).

Сучасними дослідженнями доведено, що MCP-1 сприяє індукції проліферації нормальних меланоцитів людини без значних змін вмісту меланіну в клітинах епідермісу, що може розцінюватись в якості фактору взаємовідношення між МН та МШ, враховуючи її агресивну здатність до метастазування та стійкість до терапії [107, 155, 199]. Злоякісний перебіг МШ відбувається за рахунок того, що клітини пухлини продукують в надлишковій кількості рівні цитокінів, які відіграють різну біологічну роль в динаміці розвитку як самої пухлини, так і її метастазів внаслідок інфільтрації макрофагами через вплив простагландіну PGE_2 , який є ендогенним стимулятором MCP-1 [2021]. За думкою деяких дослідників, високі рівні MCP-1 стимулюють розвиток рясної судинної мережі, що в свою чергу сприяє розвитку пігментної пухлини [172].

Факт експресії МСР-1 призводить до інфільтрації макрофагами, які в свою чергу виробляють стимулюючі ріст фактори як для пухлинних клітин, так і для судинної мережі [93]. Така інфільтрація шкіри макрофагами/моноцитами при МШ відіграють вирішальне значення в їх прогресуванні у агресивний фенотип, яке знаходить підтвердження у тому, що більшість первинних меланом або їх метастатичних утворень продукують МСР-1, а інфільтрація макрофагами корелює із стадією пухлини та її ангиогенезом. Існують дані, що рівень МСР-1 визначає розвиток пухлини, відштовхуючись від того факту, що проміжні рівні МСР-1 стимулюють ангиогенний ефект, який призводить до росту пухлини, тоді як значні рівні МСР-1 сприяють масивній інфільтрації моноцитами/макрофагами та руйнуванню тканини пухлини і індукції ангиогенезу [172, 202].

Доведено, що МСР-1 як потужний моноцитарний хемоаттрактант, має тенденцію до збільшення свого рівня під час запальних реакцій тканини шкіри [98, 208].

В ході проведеного дослідження отримано важливі дані, які засвідчили різну виразність запальної реакції в усіх групах порівняння у ранньому післяопераційному періоді, яка мала різну кореляцію в залежності від способу видалення пігментних невусів. Така різниця рівнів CCl_2 /МСР-1, на наш погляд, певною мірою модифікуються різним типом впливу дії різних фізичних факторів на тканини шкіри.

Переважання в усі терміни дослідження рівня CCl_2 /МСР-1 в сироватці пацієнтів II та III клінічних груп порівняння над показниками I групи підтверджує функціональну активність та значимість маркера як прозапального цитокіну, які можуть бути зумовлені переважанням запальної інфільтрації тканин в ділянці операційного поля під впливом факторів пошкодження (механічних, теплових, променевих та ін.).

В усіх групах порівняння ми спостерігали більш високі рівні біомаркеру запалення в ранньому післяопераційному періоді, ніж до операції. Це може знайти пояснення тим, що будь яка операційна травма сприяє продукції

цитокінів та розвитку запальної реакції в цілому, при цьому важкість хірургічної травми визначає ступінь виразності запальної відповіді.

Як зазначили отримані результати наших досліджень, значно вищі рівні МСР-1 були характерними для тих груп пацієнтів, в яких проводили висічення пігментних невусів із залученням впливу хвильової (II група) та теплової (III група) енергій на біологічні тканини.

Лазерне опромінення, завдяки явищу колімації, переносить енергію хвилі практично без втрат на біологічні тканини згідно до закону Бугера-Ламберта-Бера. Тобто відбувається реалізація фототермолізу та фотомеханічних реакцій при поглинанні опромінення тканинами внаслідок перетворення енергії лазерного опромінення в більшій мірі в теплову енергію і в меншій мірі в механічну енергію на ділянці шкіри, яка містить хромофор меланін, що призводить до теплового руйнування мішеней [28]. При цьому послідовно виникає ряд змін в тканинах, а саме: коагуляція → опік → обвуглення → згорання → випаровування. Під час взаємодії лазерного опромінення із рідинними середовищами відбувається закипання води з явищами мікробухів та відповідним тиском на тканини. Таким чином, загальний ударний вплив лазерного опромінення складається із сумачії тиску світла та тиску пару [36].

Безпосередньо після дії високоенергетичного лазерного опромінення на шкіру спостерігається значне локальне підвищення її температури та збільшення показників кровотоку, які зберігаються також і через годину в післяопераційному періоді під час термічного пошкоджуючого впливу на шкіру у вигляді деструктивних змін та вогнищевої деструкції [39, 85].

Особливої уваги заслуговує те, що найвищі рівні CCl_2 /МСР-1 в різні терміни раннього післяопераційного періоду спостерігались при видаленні пігментних новоутворень шкіри за допомогою високочастотної різки м'яких тканин в монополярному режимі через те, що високочастотний струм із частотою більше 200 кГц, при якому переважає тепловий механізм дії, завдає найбільшого пошкоджуючого ефекту на всі шари дерми.

Підвищені рівні $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ у сироватці крові в післяопераційному періоді у пацієнтів після видалення пігментних новоутворень шкіри в певній мірі потрібно розглядати у якості критерія активності клітинного імунітету організму у відповідь на запальну реакцію внаслідок операційної травми.

Оскільки $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ відіграє важливу роль хемоатрактанта для макрофагів та моноцитів у вогнищі пошкодження, вплив даного хемокину на розвиток запальної реакції в післяопераційному періоді за рахунок клітин запалення є очевидним, доведеним і потребує подальшого детального вивчення.

Динаміка рівнів $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в ранньому післяопераційному періоді засвідчила його найменші показники у пацієнтів I групи, що доводить мінімальні прояви запальної реакції як через 12 так і через 24 години після операції у порівнянні із показниками прозапального медіатора до операції, відповідно $39,67 \pm 7,18$ пг/мл та $48,18 \pm 7,62$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$).

Високі рівні $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ в плазмі пацієнтів II та III груп через 12 та 24 годин після операції переконливо свідчать про наявність виразної запальної реакції під впливом термічного пошкоджуючого фактору та обвуглення на тканини шкіри. Тому вибір методу видалення пігментних новоутворень шкіри у пацієнтів дитячого віку повинен враховувати можливі небезпеки в післяопераційному періоді, що пов'язані із періопераційною імуносупресією, яка залежить від місцевої та системної запальної реакції організму.

Збільшення рівнів $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ у пацієнтів із пігментними невусами є критерієм активності імунітету в післяопераційному періоді у відповідь на запальний процес, що дозволяє розцінювати його в якості маркеру активності імунопатологічного процесу із запальною реакцією у відповідь на операційну травму.

6.3 Оцінка результатів хірургічного лікування ПНШ у дітей.

Результати оперативного лікування оцінювали за наступними критеріями:

1. Косметичний ефект.
2. Кількість та характер післяопераційних ускладнень, в тому числі рецидивів/продовженого росту новоутворень.

Будь який суто критеріальний підхід є суб'єктивним методом оцінки результатів, тому для більшої об'єктивізації оцінки результатів лікування застосовували сумарну шкалу критерієв:

1. гарний результат – післяопераційний рубець має нормотрофічну структуру, ділянка операційного впливу локалізована на рівні шкіри при співпадінні зовнішніх орієнтирів із звичайним анатомічним рельєфом;
2. задовільний результат – післяопераційний рубець нормотрофічний, однак із можливими рельєфними ділянками в зоні операційного впливу та змінами кольору шкіри;
3. незадовільний результат – гіпертрофічна структура післяопераційного рубця із виразними рельєфними (запалими) ділянками в зоні операційного впливу, явищами рецидиву/продовженого росту ПН.

В лікуванні ПН променеві/хвильові методи використовувались нами дуже (n=40) обмежено, тільки при множинних та невеликих за розмірами (до 5,0 мм) ПНШ. При цьому, результати, які б нас задовольняли не отримані, так як при видаленні ПН під впливом фізичних факторів на всій площі їх впливу утворювалась рубцева тканина, часто із гіпо- або гіперпігментацією. Тому результати даних методів лікування нами не розглядались у порівняльній оцінці із наслідками впливу механічного (скальпель) методу та реконструктивно-пластичними втручаннями.

У 10 пацієнтів старшої вікової групи, при діаметрі ПНШ до 2,0 – 3,0 мм та круглястій формі новоутворення, зазвичай за вимогою батьків, видалення ПН (інцизійну біопсію) виконували шляхом punch-biopsy дермальним

перфоратором Keyes (USA) з діаметром робочого каналу від 4,0 до 5,0 мм. Видалені біоптати підлягали обов'язковому гістологічному дослідженню (рис. 6.9).



Рис. 6.9. Punch-біопсу дермальним перфоратором Keyes у пацієнта Г., вік 17 р., МКСХ №15654, від 10.12.2019 р. Д-з: Пігментний невус в ділянці міжсідничної складки.

Серед усіх пацієнтів групи проспективного дослідження, у 138 пацієнтів, незалежно від віку та статі, на основі отриманих даних відносно оптимальної конфігурації післяопераційної рани та найбільш раціонального способу видалення пігментних новоутворень, висічення останніх виконували скальпелем (переважно із лезом №№ 10 або 15, які завдячуючи високому ступеню своєї ергономіки та стабільно гострій ріжучій кромці по всій довжині дозволяли виконувати різні шкіри без надлишкових зусиль, що в свою чергу сприяло плавному регулюванню будь якої траєкторії розрізу).

6.3.1 Оцінка якості життя пацієнтів з ПНШ.

Оцінка якості життя пацієнтів з ПНШ відбувалась за модифікованою психометричною шкалою вимушеного вибору оцінок – шкала Р. Лейкерта (R. Likert scale, 1932), яка використовується при медико-соціологічних дослідженнях за необхідності вимірювання думки респондентів про ступінь своєї згоди/незгоди або відношення їх до проблеми.

Оцінка набутих параметрів якості життя дітей містила структури опитувальника з наступними параметрами:

1. фізичний – відсутність обмежень під час рухливих ігор, заняттях спортом. Повна активність та рухливість дитини.

2. психологічний – суб'єктивний стан дитини, який в послідуючому може призвести до формування патологічних комплексів та стійкому при звичаюванню до відчуття неповноцінності. Відновлення вікового до свого образу тіла, який нічим не відрізняється від оточуючих однолітків, контакту з ними і в тому числі із незнайомими та малознайомими дітьми. Погіршення сну.

3. соціальний – оцінюється контактність дитини з навколишнім соціальним оточенням, особливо з людьми які звикли до патологічного стану пацієнта. Комунікбельність в сім'ї з точки зору активності сприйняття життя в оточенні найближчих членів родини, слухняність, чуйність та потяг до надання допомоги/взаємодопомоги на побутовому рівні.

4. функціональний – біль/контрактура внаслідок вади або через оперативне втручання, що обмежує рухливість і перешкоджає функціонуванню дитини в звичному, притаманному даному віку режимі та завдає фізичних страждань у вигляді больових відчуттів.

5. повсякденної активності – швидка втомлюваність у повсякденному житті, психо-емоційна в сукупності із фізичною.

Всі параметри ствердження, які застосовувались нами в опитувальнику для оцінки якості життя, визначались пацієнтами за участю їх батьків, які

пояснювали їм значення питань що запропоновані до розгляду, з метою підвищення об'єктивності відповідей. Для високої правдивості відповідей в групу дослідження були включені пацієнти ретроспективного (n=50) та проспективного (n=50) періодів віком від 10 до 18 років та їх батьків, що давало змогу повністю осмислити поставлені перед ними завдання.

Розмірність кожного із запропонованих параметрів визначались за 5-ти бальною шкалою. Таким чином, максимальна сума балів параметрів опитувальника за одним із ступенів згоди респондентів може складати 25 балів, що відповідає здоровій дитині, у якої відсутні будь-які обмеження як у фізичному/, так і у психічному аспектах. Мінімальна кількість балів відповідно теоретично може дорівнювати 0, що відповідає важкому стану пацієнта, який знаходиться на стаціонарному лікуванні та/або має інвалідність. За умов стверджувальної відповіді визначали середньоарифметичний показник параметру ствердження (рис. 6.10).

Параметри ствердження Бальна оцінка	Ступінь згоди респондентів				
	Повністю згоден	Згоден	Відповідь утруднена	Не згоден	Повністю не згоден
	5 балів	4 бали	3 бали	2 бали	1 бал
Фізичний параметр	-	-	-	-	-
Психологічний параметр	-	-	-	-	-
Соціальний параметр	-	-	-	-	-
Функціональний параметр	-	-	-	-	-
Параметр повсякденної активності	-	-	-	-	-

Рис. 6.10. Загальна структура опитувальника.

Порівняльний аналіз даних анкетування відбувався на двох етапах в кожній з груп дослідження: I етап – до операції, при госпіталізації на стаціонарне лікування; II етап – через 1 рік після проведеного хірургічного лікування.

Для більшої об'єктивізації оцінки опитувань, серед всіх дітей обох груп порівняння до анкетування були залучені пацієнти з наявністю ПНШ середніх та великих розмірів із локалізацією в косметично і функціонально значимих зонах: лице, волосиста частина голови, шия, кінцівки.

З метою статистичної достовірності та цифрового підтвердження, кожний параметр ствердження розраховували у вигляді середньої суми кількості балів серед всіх дітей на кожному етапі дослідження (табл. 6.2).

Таблиця № 6.2.

Порівняльна характеристика середніх величин параметрів ствердження в обох групах порівняння

Параметри ствердження	Ретроспективний період (n=50)		Проспективний період (n=50)		p*
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Фізичний параметр	3,1 \pm 0,28	3,8 \pm 0,15	3,1 \pm 0,28	4,5 \pm 0,17	<0,05
Психологічний параметр	3,0 \pm 0,21	4,0 \pm 0,21	3,1 \pm 0,25	4,8 \pm 0,13	<0,05
Соціальний параметр	3,0 \pm 0,26	3,8 \pm 0,20	3,0 \pm 0,26	4,7 \pm 0,15	<0,05
Функціональний параметр	3,0 \pm 0,21	4,2 \pm 0,12	3,0 \pm 0,21	4,8 \pm 0,13	<0,05
Параметр повсякденної активності	3,3 \pm 0,21	4,4 \pm 0,12	3,3 \pm 0,21	4,9 \pm 0,10	<0,05

*– достовірна відмінність між величинами параметрів ствердження в групах порівняння після лікування.

Відповідно до проведеного аналізу результатів опитування пацієнтів ретроспективної та проспективної груп порівняння зроблений висновок про те, що первинний рівень оцінки якості життя у дітей обох груп при госпіталізації на стаціонарне лікування з приводу ПНШ мали практично однакові середні сумарні величини, відповідно 3,08 \pm 0,06 бали проти 3,1 \pm 0,05, (p>0,05), що свідчить про достатню співставимість результатів (табл. 6.3).

Таблиця № 6.3.

Порівняльна характеристика середніх сумарних величин параметрів ствердження в обох групах порівняння

Періоди порівняння	Ретроспективний період (n=50)		Проспективний період (n=50)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Середня сумарна величина параметрів ствердження, (бали)	3,08±0,06	4,04±0,12	3,1±0,05	4,74±0,07
p	<0,05		<0,05	

Середні величини показників, які були отримані внаслідок анкетування у пацієнтів обох груп порівняння на час їх госпіталізації засвідчили, що мінімальна кількість балів була притаманна психологічному, соціальному та функціональному параметрам ствердження. Це засвідчує той факт, що ПНШ загалом викликають у дітей старшої групи постійний пригнічений стан із розвитком патологічних комплексів та відчуття своєї неповноцінності в оточуючому середовищі, зниження контакту та комунікативної активності з однолітками та соціумом, які призводять до зниження порогу вікової функціональної активності та формування фізичних страждань і відповідно порушенню соціальної адаптації.

Наступним за кількістю балів в зазначених групах був фізичний параметр ствердження, середня оцінка якого в середньому дорівнювала 3,1±0,28 бали. На нашу думку, така його величина серед дітей даної вікової групи засвідчує збережену на досить високому рівні у пацієнтів відсутність обмежень в рухливості та активності.

Максимальною, в середньому $3,3 \pm 0,21$ бали, була оцінка параметру повсякденної активності, яка засвідчує досить невиразну наявність повсякденної емоційної та фізичної втомлюваності у пацієнтів із ПНШ.

При опитуванні пацієнтів через 1 рік після оперативного лікування в обох групах порівняння нами отримані більш високі бали за всіма показниками параметрів ствердження. Особливо значимими, в групі ретроспективного порівняння, підвищення показників відмічалось серед психологічних, функціональних та параметром повсякденної активності, які в середньому досягали та перевищували 4,0 бали, але були далекими від норми в 5,0 балів. Дана динаміка величин зазначених параметрів ствердження показує, що вони в першу чергу схильні до нормалізації в післяопераційному періоді. Також спостерігалось збільшення кількості балів і за іншими параметрами ствердження а саме за фізичним та соціальним.

Це свідчить про те, що проведені операції призводять в першу чергу до покращення психологічного благополуччя та соціальної адаптації пацієнтів, що в цілому покращує якість життя.

При анкетуванні пацієнтів проспективної групи дослідження через 1 рік після закінчення хірургічного лікування всі показники параметрів ствердження мали стійку тенденцію до наближення їх середніх величин до норми. Підвищення рівня середніх балів всіх параметрів ствердження у пацієнтів з ПНШ, хірургічне лікування яких проводилось за запропонованою нами методологією, переконливо засвідчує факт підвищення якості життя дітей за всіма його чинниками.

При визначення ефективності проведеного лікування, як головного фактору впливу на результат якості життя пацієнтів, нами проведено обчислення середніх сумарних величин параметрів ствердження по кожній групі порівняння. Проведений порівняльний аналіз середніх сумарних величин параметрів ствердження у пацієнтів з ПНШ через 1 рік після проведеного хірургічного лікування засвідчив їх переважання у дітей проспективної групи

над чинниками якості життя в ретроспективній групі, відповідно $4,74 \pm 0,07$ балів проти $4,04 \pm 0,12$ балів, ($p < 0,05$).

Проведена порівняльна оцінка впливу методології лікування на якість життя пацієнтів з ПНШ шляхом анкетування динаміки його різних аспектів, свідчить, що вроджені ПН свідомо розцінюються дітьми та їхніми батьками не тільки в якості певного косметичного дефекту, але і як важливий чинник психічного благополуччя та соціальної адаптації, що завдячуючи хірургічному лікуванню мають швидку тенденцію до нормалізації вже до кінця 1-го року після оперативного втручання. При цьому, очевидним є той факт, що безпосереднє само хірургічне лікування, незалежно від його методики, не надає негативного впливу на якість життя пацієнтів. Кількість проаналізованих анкет статистично достовірно свідчить про переваги запропонованої методології хірургічного лікування пігментних новоутворень перед традиційним способом оперативного втручання, а саме покращення якості життя пацієнтів в 1,17 рази або на 14,5%.

6.4 Основи формування діагностично-лікувального алгоритму ПНШ у дітей.

Отримані в процесі виконання наукової роботи дані у дітей проспективної групи дослідження, при порівняльному аналізі із аналогічними результатами даних у пацієнтів ретроспективної групи, підтверджують ефективність обраних

діагностичної та лікувальної тактик у хворих з ПНШ в різних вікових групах.



Рис. 6.11. Блок-схема клініко-діагностичного алгоритму лікування меланоцитарних утворень шкіри у дітей.

Враховуючи отримані порівняльні дані обох груп дослідження, на основі проведених клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень нами розроблено покроковий клініко-діагностичний алгоритм лікування МНШ у дітей (рис. 6.11).

Вже при первинному огляді дитини та зборі анамнезу, велике значення нами приділялось орієнтації батьків на перевагу лікування вроджених ПН в дитячому віці, так як з віком глибина розташування невусних клітин збільшується, що ускладнює лікування, а онкологічну та косметологічну пересторогу збільшує. Відносно косметичних дефектів (втрат) нами доводились припустимі величини можливих остаточних змін, а саме для обчислення розмірів невусів в старшому віці, використовували коефіцієнти росту відносно їх величин в малюковому віці (до 3-х років): при локалізації на голові – 1,7; на нижніх кінцівках – 3,3; при інших локалізаціях – 2,8 [62].

При зборі анамнезу, пацієнти або їх батьки повідомили, що в 372 (67,64%) клінічних спостереженнях використовували сонцезахисні засоби, а в 61 (11,1%) випадку з'ясувались епізоди сонячних опіків.

Автоімунні захворювання, при наявності та клінічній значимості ознак ризику переродження (повна або часткова зміна зовнішнього вигляду, нерівність меж, наявність декількох кольорів в межах одного ураження, кровотечі, утворення виразок, свербіж) можуть свідчити про атиповість ПН або МШ.

При цьому розлади пігментації шкіри (дисхромії) стосовно меланогенезу розглядається як автоімунний процес, тому важливою є оцінка та прогностичне значення співвідношення якісних та кількісних характеристик пігментних утворень із можливими автоімунними захворюваннями. Крім того, наявність у пацієнта автоімунного стану або захворювання підвищує вірогідність трансформації ПН у МШ, так як при гіперпігментації спостерігається недостатній апоптоз, а при гіпопігментації надлишковий [31].

В процесі виконання роботи, нами проведено дослідження щодо визначення наявності автоімунних захворювань у дітей із ПН (табл. № 6.4).

Таблиця № 6.4.

Частота і розподіл автоімунних захворювань у пацієнтів загальної групи (n=550).

Автоімунні стани та захворювання	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
Атопічний дерматит	8	1,46
Хронічний алергічний риніт	6	1,10
Астма	4	0,74
Ревматоїдний артрит	2	0,36
Цукровий діабет I типу	2	0,36
Псоріаз	2	0,36
Вогнищева алопеція	2	0,36
Вітіліго	1	0,18
Тромбоцитарна пурпура	1	0,18
Автоімунний атрофічний гастрит	1	0,18
Хвороба Крона	1	0,18
Неспецифічний виразковий коліт	1	0,18
Целіакія	1	0,18
Всього	32	5,82

Отримані дані засвідчили, що серед всіх дітей загальної групи дослідження, у 32 (5,82%) пацієнтів з ПН мали місце супутні автоімунні стани та захворювання, однак в цілому не спостерігалось достовірного очевидного зв'язку між збільшенням кількості меланоцитарних утворень шкіри та супутньою патологією.

Натомість, при визначенні частоти автоімунних процесів в групі пацієнтів із рецидивним перебігом патології, з'ясований значний відсоток їх присутності (табл. № 6.5).

Таблиця № 6.5.

Частота та розподіл автоімунних захворювань у пацієнтів із рецидивним перебігом патології (n=18).

Автоімунні стани та захворювання	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
Атопічний дерматит	5	16,77
Хронічний алергічний риніт	3	16,66
Астма	2	11,10
Вітіліго	1	5,56
Псоріаз	1	5,56
Вогнищева алопеція	1	5,56
Цукровий діабет I типу	1	5,56
Автоімунний атрофічний гастрит	1	5,56
Всього	15	83,33

Автоімунні захворювання в групі пацієнтів із рецидивним перебігом патології спостерігались у 15 (83,33%) дітей. Отримані дані дуже важливі та повинні обов'язково враховуватись в якості можливого прогностичного фактору вірогідної схильності до виникнення рецидивів ("продовженого росту") пігментних утворень після їх хірургічного видалення або "само видалення" в дитячому віці, так як частота автоімунної захворювань у пацієнтів з рецидивним перебігом патології була в 14,32 рази більше у порівнянні із загальною групою хворих (83,33% проти 5,82%, $p < 0,05$).

При дерматоскопії ПНШ найбільш поширеним дерматологічним малюнком, в 72,0% клінічних спостережень, був глобулярний, при цьому у дітей старшого віку переважав ретикулярний візерунок із центральною гіперпігментацією, тоді як молодшому віку та при діаметрі неvusів $>4,0$ мм, був притаманний кулястий вигляд ПН, що на нашу думку може свідчити про різний

віковий меланогенний механізм вроджених невусів, в тому числі при міграції пігментних клітин із дерми в епідерміс. Такі вікові зміни у дерматоскопічному візерунку при вроджених ПН повинні враховуватись в їх диференційній діагностиці із злоякісними новоутвореннями шкіри, в тому числі з МШ.

Важливим критерієм оцінки ефективності сучасних методів діагностики меланоцитарних новоутворень шкіри є індекс обґрунтованості біопсій – Number Needed to Excise (NNE) або Number Needed to treat (NNT) [171, 176]. Індекс обґрунтованих біопсій (ІОБ) представляє собою співвідношення між кількістю пігментних новоутворень шкіри (ПНШ), які піддавались різним видам біопсій, та кількістю патоморфологічно верифікованих злоякісних новоутворень (меланом) шкіри (МШ) [20]:

$$\text{ІОБ} = \frac{\text{ПНШ}}{\text{МШ}}$$

Індекс ІОБ широко асоціюється із діагностично-лікувальним досвідом фахівців, анамнестичними даними пацієнта, локалізацією новоутворення та неспокоєм і настороженістю пацієнта та його оточення. Крім того цифрова інтерпретація ІОБ дозволяє об'єктивно необхідність та обґрунтованість біопсій МНШ, особливо при меланомах шкіри, при яких ексцизійна біопсія протипоказана через загрозу гематогенної дисемінації процесу.

Із розширенням кола фахівців які займаються діагностикою та лікуванням дітей із новоутвореннями шкіри, впровадженням нових діагностично-лікувальних методик, неминуче виникають питання можливої гіпердіагностики меланоми, та як наслідок, збільшення необґрунтованої хірургічної активності. Оцінити можливості гіпердіагностики та якість надання спеціалізованої медичної допомоги можливо із використанням саме ІОБ.

Відповідно до критеріїв включення пацієнтів у дослідження та впровадження у практичну діяльність запропонованого діагностично-лікувального алгоритму нами проведений аналіз його ефективності та компетентності (табл. 6.6).

Таблиця № 6.6.

Структура та зміст електронних архівних даних хворих із меланоцитарними новоутвореннями шкіри

Показник	Період дослідження		Загалом (2009–2020рр.)
	Ретроспективний (2009–2017 рр.)	Проспективний (2018–2020 рр.)	
Загальна кількість біопсій, (абс.)*	350	200	550
Кількість пацієнтів із меланомами шкіри (абс)	11	3	14
Частка меланом серед загальної кількості біопсій, (%)	3,14	1,52	2,55
Індекс обґрунтованості біопсій, (ІОБ)	31,818	66,66	39,29

*Примітка: загальна кількість біопсій обчислювалась як сума кількості біопсій із доброякісними результатами в кожному періоді дослідження (ретроспективний період n=339, проспективний період n=197) відносно кількості меланом шкіри.

Використання запропонованого діагностично-лікувального алгоритму з комплексним використанням сучасних неінвазивних методів діагностики (дерматоскопія, УЗД із кольоровим доплерівським картуванням, СКТ, оптична ангіографія) має високий діагностичний потенціал в диференційній діагностиці МНШ.

Згідно отриманих даних, ІОБ необхідний для визначення меланоми шкіри, протягом всього періоду дослідження складав – 39,29. При цьому, за ретроспективний період спостереження ІОБ знаходився в межах 31,82, а в

проспективний період – 66,66, тобто зниження величини індексу відбулось в 2,09 рази, або на 52,27%.

Отже, згідно з отриманими даними, необхідне співвідношення кількості біопсій для визначення меланоми шкіри у дітей Вінницької області в ретроспективному періоді дослідження (2009 – 2017 рр.) відносно загальної кількості всіх проведених за даний період біопсій складало 1:31,82 випадків, а в проспективному періоді дослідження (2018 – 2020 рр.) дане співвідношення збільшилось до 1:66,66 пацієнтів.

Збільшення ІОБ протягом проспективного періоду свідчить про об'єктивну ефективність оцінки проведеної клінічної роботи.

В нашому дослідженні одним із головних показів при створенні групи пацієнтів для динамічного спостереження була наявність факторів ризику розвитку МШ, а саме:

1. Наявність МШ у пацієнта в анамнезі або серед його близьких родичів;
2. Загальна кількість вроджених ПН більше 30, при цьому 3 та більше з них диспластичних невусів за даними дерматоскопічного дослідження [154];
3. I – II фототип шкіри за Т. Фіцпатриком;
4. Наявність в анамнезі життя пацієнта 2-х та більше епізодів сонячного опіку, враховуючи виявлення у них множинних атипових невусів.

Серед всіх пацієнтів, переважаюча більшість 505 (91,82%) дітей, мали множинні пігментні утворення шкіри. Аналіз хворих за кількістю пігментних утворень у однієї особи показав, що поодинокі ПН були лише у 45 (8,18%) дітей, що свідчить на користь факту значного переважання пацієнтів із множинними ПН серед дитячої популяції Вінницької області Подільського етно-територіального регіону (табл. № 6.7).

Таблиця № 6.7.

Розподіл пацієнтів за кількістю невусів

Кількість ПН у одного пацієнта	Абс.	%
Поодинокі	45	8,18
До 5	246	44,73
<10	141	25,64

<30	63	11,45
<50	42	7,64
>50	13	2,36
Всього	550	100

Кількість дітей, у яких число меланоцитарних невусів було менше 10, складала 432 (78,55%) пацієнта, а кількість дітей із числом пігментних об'єктів більше 10 становила 118 (21,45%) пацієнтів, при цьому серед останніх I та II фото тип шкіри зустрічався в 114 (96,61%) випадках, що повинно розглядатись в якості достовірного прогностичного фактору можливого ускладненого перебігу патології, 96,61% проти 3,39% ($p < 0,05$) (рис. 6.12).

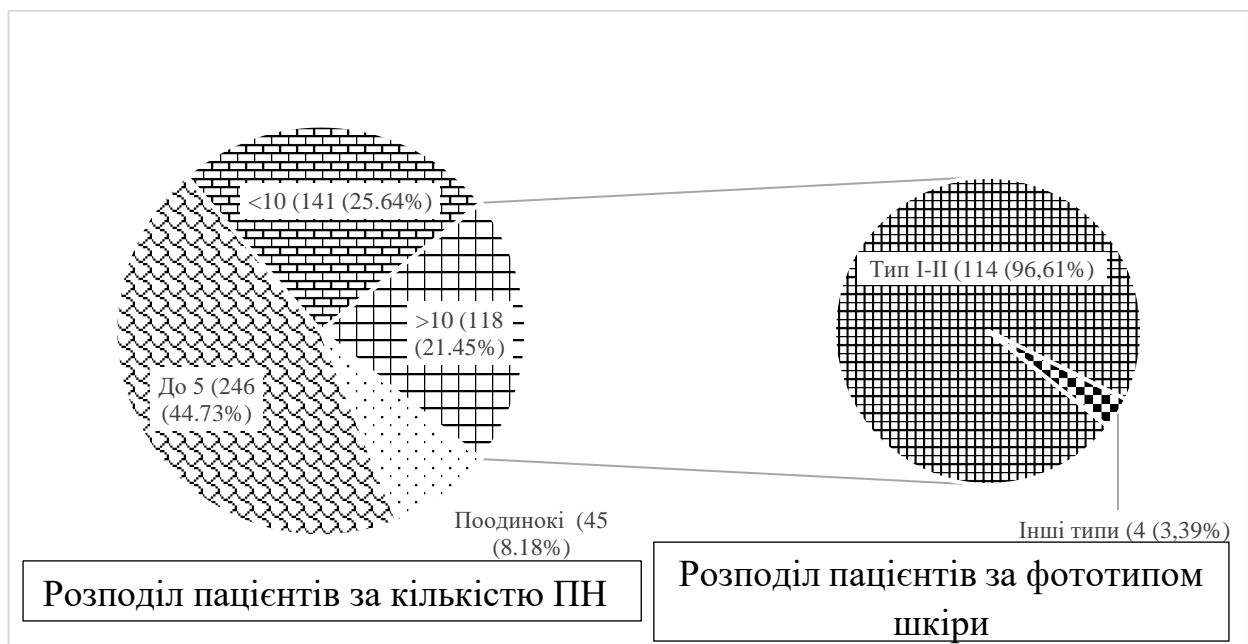


Рис. 6.12. Співвідношення кількості хворих з численними ПН та фототипами шкіри.

Розподіл типів шкіри проводили згідно класифікації Т. Фіцпатрика, (1975):

I тип – кельтський;

II тип – європейський світлошкірий (нордичний або германський);

III тип – європейський темношкірий (середньоєвропейський або змішаний);

IV тип – середземноморський (південно-європейський);

V тип – азіатський (індонезійський або середньо східний);

VI тип – африканський (афроамериканський).

Перші чотири фото типи шкіри, які зустрічались у нашому дослідженні, притаманні для більшості населення Європи, та безпосередньо для України, різниця між якими зумовлена в основному спадковими факторами. Важливість типового розподілу особливостей шкіри полягає в тому, що особи із I – II типами найбільш схильні до розвитку раку шкіри та меланоми.

За нашими даними, переважна кількість, 484 (88,0%) пацієнтів із ПН належали до I та II фото типу шкіри (рис. 6.13).

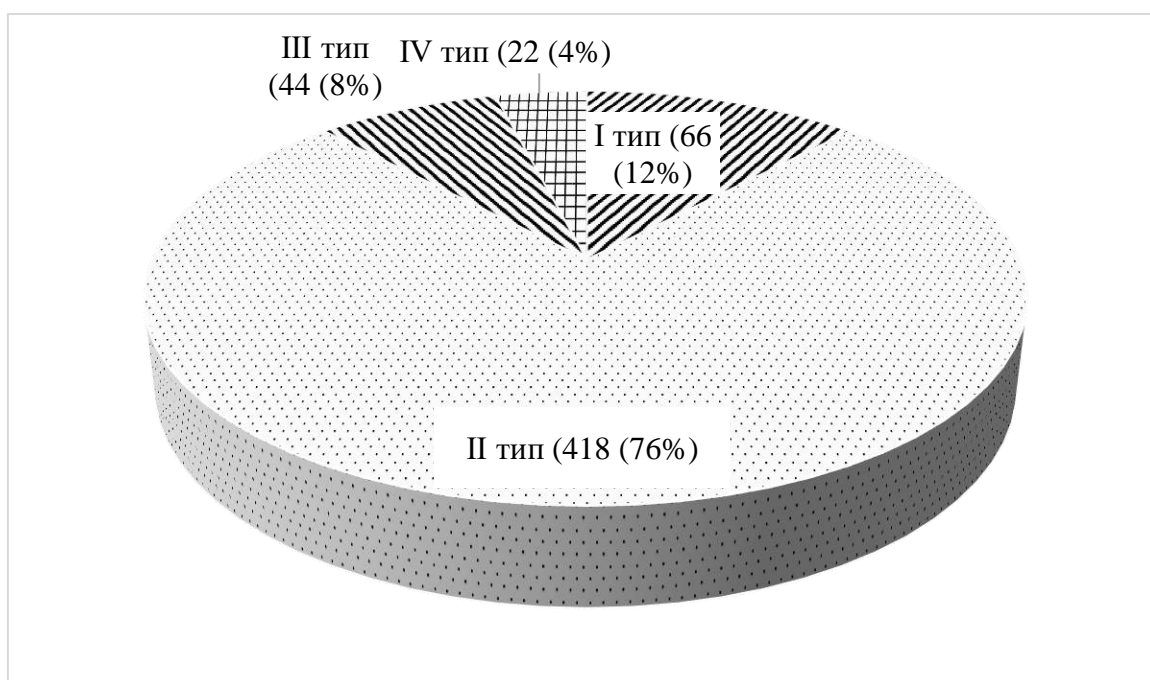


Рис. 6.13. Розподіл пацієнтів з ПН за типом шкіри.

Кількість післяопераційних, морфологічно верифікованих, епізодів рецидивного перебігу патології в групі ретроспективного дослідження склала 8 випадків поміж 350 пацієнтів (за виключенням 42 дітей, які були включені у дане дослідження вже на певних етапах лікування), тобто 2,60%, а в групі проспективного дослідження, серед 200 пацієнтів, рецидив (продовжений перебіг) патології зафіксовано в 1 клінічному випадку, що склало у кількісному відношенні 0,5%, ($p < 0,05$).

При наявності множинних ПНШ, а також у пацієнтів, які знаходились в групі ризику за меланою шкіри застосовували систему для автоматичного тотального картирування тіла BodyStudio ATBM® компанії FotoFinder, яка дозволяє швидко (протягом 4 хв.), автоматично та з великою точністю виявляти новоутворення, своєчасно відслідковувати їх зміни, проводити фото

документацію зображень у високій якості та деталізацією при однаковості в динаміці перебігу патології та проводити аналіз із залученням інших думок та тлумачень із залученням функції штучного інтелекту. За рахунок інтеграції системи BodyStudio ATBM із цифровою дерматоскопією на основі medicam, яка дозволяє суміщувати картирування тіла із цифровою послідовною дерматоскопією, що сприяє автоматичному виявленню новоутворень і відслідковуванню їх мінімальних змін, за площею та інтенсивністю забарвлення, що особливо важливо в дитячому віці.

Після урахування всіх діагностичних етапів/заходів та можливих обтяжуючих факторів у пацієнтів з ПНШ визначали методологію хірургічного втручання по видаленню новоутворень із подальшою гістологічною верифікацією біопсійного матеріалу.

В післяопераційному періоді, з урахуванням даних гістологічного дослідження видалених ПН, щонайменше протягом 9 – 12 міс., кожен із оперованих пацієнтів знаходився на диспансерному спостереженні під наглядом дитячих хірурга та онколога. Особливу увагу, при місцевому огляді ділянки операційного впливу приділяли наявності рецидиву/продовженого росту ПНШ.

За необхідністю, формувались окремі групи пацієнтів із спорідненою патологією з метою проведення серед них клінічної та психосоціальної адаптації в післяопераційному періоді за участі суміжних фахівців, зокрема неврологів, психологів, психотерапевтів та дерматологів для повного відновлення поведінкових реакцій в сімейному та соціальному середовищі.

Підводячи підсумки результатів хірургічного лікування МНШ у дітей, можливо зазначити той факт, що метод експандерної дермотензії при гігантських пігментних невусах шкіри у дітей довів не тільки свою безпечність за рахунок відсутності незворотних патологічних морфологічних змін з боку всіх шарів шкіри, але і високу ефективність та оптимальність способу відновлення цілісності шкіри без ознак порушення мікроциркуляції сформованого пасма шкіри, що дозволяє одноетапно або частково (значними за

площею частинами ПН) видалити гігантські пігментні новоутворення, в тому числі у зонах складної анатомічної локалізації та уникати післяопераційних ускладнень.

Аналіз динаміки рівнів $CCL_2/MCP-1$ в плазмі крові у дітей після видалення ПН різними методами показав, що мінімальна величина показника прозапального медіатора в усі терміни дослідження була в I групі пацієнтів у яких видалення ПН відбувалось шляхом їх механічного висічення за допомогою скальпеля. Значно вищі рівні $CCL_2/MCP-1$ через 12 та 24 годин після оперативного втручання були притаманні II та III групам пацієнтів, видалення пігментних новоутворень в яких відбувалось шляхом впливу фізичних факторів, відповідно від дією високоенергетичного лазерного опромінення та монополярної різки тканин.

Така різниця у проявах запальної реакції організму в післяопераційному періоді повинна враховуватись при виборі способу хірургічного видалення ПН із урахуванням можливих супутніх чинників і в тому числі можливих небезпек та ускладнень.

Запропонований клініко-діагностичний алгоритм лікування МНШ у дітей, який в основі своєї функціональної структури враховує не тільки очевидні клінічні та лабораторні прояви новоутворень безпосередньо на момент проведення діагностичних заходів, але і можливі супутні обтяжуючі фактори, як анамнестичні (спадковість, наявність епізодів рецидивного перебігу патології), так і індивідуальні особливості організму (фото тип шкіри, наявність автоімунної патології тощо). Такий підхід до вибору тактики лікування дозволив значно покращити результати лікування, збільшити об'єктивну ефективність оцінки діагностики за рахунок збільшення на 52,7% індексу обґрунтованості біопсій.

Запропонований алгоритм лікування ПН у дітей різних вікових груп дозволив значно, в 5,2 рази, зменшити кількість рецидивів, вагомо покращити якість життя пацієнтів у післяопераційному періоді на 14,5% (в 1,17 разів).

Проведення порівняльного аналізу середніх сумарних величин параметрів ствердження якості життя у пацієнтів з ПНШ через 1 рік після проведеного хірургічного лікування згідно до запропонованої блок схеми лікувальної частини алгоритму, з'ясувало їх переважання у дітей проспективної групи над чинниками якості життя в ретроспективній групі, відповідно $4,74 \pm 0,07$ балів проти $4,04 \pm 0,12$ балів, ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

На сьогоднішній день питання діагностики ПНШ залишаються актуальними, оскільки важливість своєчасного виявлення та розпізнавання меланоцитарних новоутворень дозволяє з'ясувати стадію пухлинного процесу, що на пряму впливає на результат лікування, тому сьогодні виділяють ранній (оцінка клінічної діагностики і експрес-діагностичних тестів), своєчасний (лише радикального хірургічного лікування недостатньо) та пізній (наявність метастазів) рівні діагностики [65, 148].

В сучасних умовах розвитку медичної науки для контролю за ПН шкіри застосовують неінвазивні та інвазивні методи діагностики [67].

До найбільш розповсюджених неінвазивних методів діагностики відносяться переважно методи візуалізації утворень, одним із найбільш розповсюджених з яких є дерматоскопія (ДС) у різних модифікаціях [45, 47, 99, 109, 133, 204]. Однак, не зважаючи на високі показники чутливості, до 90%, ДС має низькі показники специфічності, 59%, внаслідок чого результати дослідження можуть мати значні розбіжності в залежності від досвіду лікаря та наявного обладнання [112, 152].

Застосування неінвазивних діагностичних методів, сприяє підвищенню точності клінічної діагностики МНШ, що дозволяє виявити на ранніх стадіях злоякісні процеси та скоротити кількість необґрунтованих оперативних втручань. Однак на сьогоднішній день "золотим стандартом" діагностики новоутворень шкіри залишається морфологічна діагностика, особливо у випадках, коли візуальна клінічна картина зовсім не співпадає з результатами гістологічної оцінки пухлини [105]. До інвазивних методів діагностики відноситься біопсія та цитологічна діагностика [44, 188]. Тому важливим при біопсії, яка у багатьох випадках є елементом (етапом) лікування є вибір способу видалення новоутворення, який би не був би деструктивним та/або не спотворював морфологічну картину біоптату.

Весь широкий спектр існуючих методів лікування ПНШ умовно розділяється на мініінвазивні (кріодеструкція, фотодинамічна терапія, лазерна та електрокоагуляція, кюретаж тощо) та інвазивні (хірургічна ексцизія новоутворення) [32, 35, 64, 79, 144, 193].

Оперативне видалення МНШ із одночасним усуненням післяопераційного дефекту є виправданим з позицій сучасної клінічної онкології, із застосуванням методик реконструктивно-пластичної хірургії [29]. Крім того, на відміну від мініінвазивних методів видалення ПН, які по своїй суті є деструктивними, хірургічна ексцизія новоутворення дозволяє в усіх випадках провести морфологічне дослідження вилученого біоптату, що в значній мірі визначає подальшу тактику лікування та в значно зменшує ризик виникнення рецидивів/ продовженого росту патології [58, 69, 77].

Разом з тим, при перебігу патології, що продовжується ростом та рецидивами пухлин, хірургічна ексцизія дозволяє проводити морфологічну кореляцію із первинним їх симптомо-комплексом [103, 195].

Для визначення глибини морфологічних змін, на біоптатах моделей висічених фрагментів шкіри в експерименті на морських свинках, шкіра яких за своєю будовою близька до шкіри людини, за допомогою різних методів (механічних та фізичних), дана оцінка їх ефективності та патологічного впливу на структурні елементи біологічних тканин [11, 22, 43].

Після висічення біоптатів шкіри всі тварини утримувались в умовах віварію, а через 24 години розділялись на 3 групи по 5 особин в кожній, в залежності від методу забору матеріалу для подальшого гістологічного дослідження: I група (n=5) – висічення утворення відбувалось гострим шляхом, за допомогою скальпеля. II група (n=5) – висічення утворення відбувалось за допомогою лазера хірургічного високо інтенсивного "LIKA-surgeon", виробник ПМПП "Фотонік Плюс", Україна, із потужністю на виході 10 Вт і довжині хвилі 940 нм. III група (n=5) – висічення утворення за допомогою високочастотного електрохірургічного апарату "BOWA-ARC 350", виробник "BOWA-electronic Gmb&Co.", Німеччина, в монополярному режимі різки.

При мікроскопічному дослідженні проводилась оцінка морфологічного стану та складу тканин шкіри у краях і дні рани, наявність патологічних і репаративних змін, їх характер.

Динамічне дисертаційне дослідження виконано на базі клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в період з 2009 по 2020 рр. та складалось із ретроспективного та проспективного етапів дослідження. В групу ретроспективного аналізу увійшли 350 пацієнтів, в тому числі і ті, яким етапне лікування було розпочато раніше зазначеного періоду часу (42 дитини). Групу проспективного аналізу склали 200 пацієнтів різного віку у яких в динаміці лікування вивчались результати клініко-лабораторних, інструментальних та спеціальних методів дослідження. При цьому, об'єктом дослідження були медичні карти стаціонарних та амбулаторних хворих з МНШ на різних етапах хірургічного лікування.

Всього в дослідження було залучено 550 дітей із ПН, 274 (49,82%) хлопчиків та 276 (50,18%) дівчат, віком від 0 до 18 р., на різних етапах лікування. Середній вік пацієнтів на момент звернення за медичною допомогою складав $10,96 \pm 2,58$ р.

Згідно класифікаційному розподілу об'єктів за їх розмірами [41, 62, 151], в нашому дослідженні, серед 550 пацієнтів, ПН мілких розмірів визначені у 384 дітей, середніх розмірів у 154 та гігантські в 12 випадках.

Розподіл пігментних новоутворень за їх локалізацією, з'ясував, що більша кількість 325 (59,1%) пацієнтів, протягом всього періоду дослідження, мали ураження в області голови та шиї, що не співпадає з даними інших авторів [197].

Аналіз причин звернення за медичною допомогою з'ясував, що переважну кількість пацієнтів та їх батьків найбільш турбувала онкологічна настороженість, а в меншій мірі зміна кольору та розмірів новоутворення. Практично половину пацієнтів – 254 (46,18%) змусило звернутись за допомогою онкологічна настороженість, а 135 (24,54%) дітей звернулись через естетичне незадоволення. Часте травмуванні ПН було причиною до звернень у

101(18,38%) дітей, зміна розмірів та кольору утворень у 60 (10,90%) осіб. Порівняльний аналіз причин звернення за медичною допомогою у ретроспективному та проспективному періодах засвідчив певні соціально-орієнтовані відмінності. Так онкологічна настороженість пацієнтів та їх батьків в обох періодах була практично однакова, із зниженням на 5% у проспективному періоді (що може засвідчувати недостатню обізнаність із даною проблемою широких верств населення). Естетична незадоволеність, збільшилась з 18,0% до 36,0% в проспективному періоді, тобто в 2 рази, що засвідчує зростання уваги до естетичних норм тіла. Причина частоти травмування ПН знизилась на 10,0%, що засвідчує обережне поводження при патології. Зміна розмірів та кольору утворень в проспективному періоді, на жаль, знизилась на 3,0% випадків, що переконує у необхідності проведення більш наполегливої пояснювальної сан. просвітницької роботи серед пацієнтів та їх батьків з питань даної патології. Отримані результати можуть служити в якості прогностичного чинника в соціально-значимих ланках питань обізнаності та настороженості серед широкого кола пацієнтів та їх батьків.

При експериментальному визначенні морфологічних змін в будові та характері реакцій тканин шкіри при різних методах видалення ПНШ, як механічному (висіченні скальпелем) так і під впливом різних видів енергії (електрокоагуляція та високоенергетичний лазер), першим етапом дослідження було вивчення будови шкіри у інтактних морських свинок.

На даному етапі експериментальних досліджень, з'ясовано, що в усіх групах тварин в усі терміни дослідження визначались практично однотипні морфологічні зміни у біоптатах шкіри. Однак, мінімальні патоморфологічні зміни були характерні в I групі тварин, у яких висічення біоптатів шкіри відбувалось хірургічної ексцизії, а максимальні були в III групі при висіченні біоптатів шкіри за допомогою монополярного коагулятора.

На другому етапі експерименту, вивченні морфометричних змін шкіри у різні терміни, в процесі загоєння біопсійних ран, зазначені максимальні зміни у тварин III експериментальної групи, а мінімальні в I групі експериментальних

тварин. Вагомим підтвердженням даного факту є нормалізація динаміки морфометричних показників уражених тканин біоптатів шкіри в процесі дослідження, а саме: відносна площа русла судин фіброзної тканини дерми між 2 та 8 підгрупами, відповідно $13,18 \pm 0,34\%$ проти $12,04 \pm 0,32\%$, ($p > 0,05$); між 3 та 9 підгрупами, відповідно $15,12 \pm 0,48\%$ проти $13,62 \pm 0,35\%$, ($p > 0,05$); між 4 та 10 підгрупами, відповідно $16,34 \pm 0,51\%$ проти $13,98 \pm 0,37\%$, ($p < 0,05$), середній діаметр судин рубцевої тканини та фіброзної тканини дерми між 2 та 8 підгрупами, відповідно $17,12 \pm 0,42$ мкм, ($p < 0,05$); між 3 та 9 підгрупами, відповідно $19,24 \pm 0,49$ мкм проти $12,15 \pm 0,53$ мкм, ($p < 0,05$) та між 4 і 10 підгрупами, відповідно $21,04 \pm 0,48$ мкм проти $12,29 \pm 0,54$ мкм, ($p < 0,05$).

Такий розподіл показників в різних групах експериментальних тварин пояснює думку деяких дослідників, відповідно до якої, за рахунок утворення локального коагуляційного некрозу при енергетичному впливі на шкіру, формується морфологічний субстрат для утворення келоїдних рубців, а також існує високий ризик пошкодження судин, нервів та зв'язок [35, 153].

Аналіз динаміки зниження судинних показників в процесі відновлення операційної ділянки виявив в усіх групах на 28-у добу експерименту зниження рівня величин нижче рівня первинної біопсії, в тому числі: відносно площі русла судин фіброзної тканини дерми між 2 та 8 підгрупами в 1,09 рази або на 8,75%, між 3 та 9 підгрупами в 1,11 рази або на 9,92%, між 4 та 10 підгрупами в 1,17 рази або на 14,46% і середнього діаметру судин рубцевої тканини та фіброзної тканини між 2 та 8 підгрупами в 1,52 рази або на 34,55%, між 3 та 9 підгрупами в 1,58 рази або на 36,85%, між 4 та 10 підгрупами в 1,71 рази або на 41,59%.

Подібна динаміка морфометричних показників біоптатів шкіри, що досліджувались свідчить про їх схильність до нормалізації на момент формування рубцевої тканини в ділянці післяопераційної рани. Однак важливим є факт того, що мінімальні морфометричні зміни ураження тканини в біоптатах шкіри експериментальних тварин були притаманні, на всіх етапах дослідження, групі тварин у яких висіченні тканин проводилось механічним

шляхом, за допомогою скальпеля, а максимальні патоморфологічні зміни спостерігались при біопсії за допомогою монополярного коагулятора, що співпадає з даними [153].

Отримані в процесі експериментального дослідження дані щодо впливу різних пошкоджуючих факторів на структуру біоптатів шкіри, за умов схожості її із шкірою дітей, які збігаються із даними інших дослідників дозволяють їх екстраполювати в клінічну практику.

Етап клінічної та морфологічної характеристик рецидивів ПН базувався на динамічному (за часовим перебігом дослідження) вивченні даних архіву КНП "Вінницьке обласне патанатомічне бюро Вінницької обласної Ради" із 468 гістологічних протоколів видалених біоптатів за весь період дослідження, яке проводилось у відповідності із розробленим дизайном на базі клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Одночасно із вивченням архівних даних гістологічних протоколів дослідження, іншим об'єктом аналітичної діяльності були карти амбулаторних та стаціонарних хворих ретроспективного та проспективного періодів дослідження, що дозволило виявити 18 (3,85%) випадків рецидивного (продовженого) перебігу МНШ у дітей різних вікових груп, у 10 (55,56%) дівчат та у 8 (44,44%) хлопців.

В переважній кількості випадків – 11 (61,11%), рецидиви виникали в період від 5 до 6 місяців з моменту первинного втручання (операція/травматичне пошкодження), що відповідає переважно доброякісному характеру проліферативного процесу та співпадає з даними інших дослідників [132].

Локалізація рецидивів МНШ зустрічались на різних ділянках шкіри, але найбільш часто в ділянці тулуба (44,44%) та шкіри голови і шиї (27,78%), при цьому не маючи значимого гендерного розподілу.

Важливою дерматоскопічною ознакою рецидивного перебігу патології була візуалізація пігментних краплень у вигляді грудок меланіну одночасно із

феноменом "радіальної променистості" та наявність рубцевої тканини по периферії утворення без чіткої симетрії.

Порівняння даних дерматоскопічного обстеження та морфологічного дослідження отриманих біоптатів дозволило виділити гістологічні варіанти РМН: епідермальний, дермальний, змішаний та залишковий. Згідно до виділених гістологічних варіантів, в проведеному дослідженні, найбільш часто зустрічався, в 44,44% випадків, епідермальний варіант РМН, а за умов можливої верифікації первинного МНШ, яка нажаль в нашому дослідженні була відсутня в 50,0% випадків, створює оптимальні умови у визначенні подальшої тактики, особливо при підозрі на МШ. Все це свідчить про необхідність та важливість проведення в усіх випадках видалення ПНШ гістологічного дослідження біоптатів, незалежно від розмірів останніх, яке нажаль неможливе при деструктивних методах видалення новоутворень.

За нашими даними, найбільш часто, згідно гістологічних заключень, будова первинних біоптатів відповідала морфологічній структурі внутрішньо дермального (27,78% випадків) та диспластичного (22,22% випадків) невусів.

Крім того, враховуючи гістологічні варіанти первинних біопсій за матеріалами проведеного дослідження, необхідно зазначити факт існування значних клінічних труднощів у проведенні диференціальної діагностики при рецидивному перебігу (продовженому рості) МЦН, яким первинно притаманна атипія структури, так як відсутність матеріалу (особливо при застосуванні деструктивних методів видалення МНШ) для порівняння унеможлиблює оцінку біологічного потенціалу первинного новоутворення, на що також наголошують інші автори [185].

Зважаючи на дані попередньої частини дисертаційного дослідження стає зрозумілою необхідність розробки оптимальної методології видалення/біопсії МШН, яка б із без рецидивним своїм спрямуванням, задовольняла сучасним онкологічним та естетичним вимогам в лікуванні новоутворень шкіри.

Першим етапом в розробці такої методики хірургічного лікування ПН шкіри було створення просторової математичної моделі обґрунтування

оптимальних параметрів операційної рани, в основу якої покладено завдання забезпечення достатньої глибини та горизонтального рівня всіх шарів шкіри з метою профілактики можливих залишків неvusних клітин та адекватного співставлення країв рани в різних анатомічних ділянках тіла дитини.

Враховуючи той посил, що згідно сучасних рекомендацій, остаточне лікування МНШ повинно відбуватись шляхом його широкого місцевого висічення із радикалізацією країв рани за рахунок певного відступу від меж новоутворення, при формуванні модельного контуру операційної рани нами був обраний класичний веретеноподібний еліпс, контур якого складався шляхом поєднання двох напівеліпсів з двома кутами [162].

Веретеноподібну розмітку операційного доступу будували з проєкційним співвідношенням довжини короткої сторони розмітки до довгої, яке в більшості випадків дорівнювало 1:3 із величиною величин кутів вершин в межах 30° , але не було абсолютним і за необхідності коливалось від 1:2 до 1:4.

Гіпотеза моделювання передбачала розрахунок відношення площі шкіри, разом із пігментним новоутворенням, у дітей до площі видаленої гіподерми на рівні апоневрозу, так як існування в гіподермі вираженої судинно-депонууючої конструкції, може забезпечити її безпосередню участь в патологічних процесах, пов'язаних із рецидивами та генералізацією ПНШ, що представляє великий онкологічний інтерес в плані персистуючого перебігу патології, метастазування новоутворень та подальшого прогнозу захворювання [18].

Базуючись на окремих необхідних чинниках адекватності операційного доступу, особливостей засад мініінвазивного лікування, в якості профіля операційної рани було колбо подібну форму, яка забезпечує ККОД в межах $\geq 25^\circ$ [63]. Тому геометрично розрахункова модель розглядалась нами у вигляді трикутника, вершина якого дорівнює 25° , і який представляє собою перевернутий на 180° аналог ККОД.

Параметри обчислення форми та розмірів операційної рани згідно до запропонованої математичної моделі дозволяє також визначати оптимальні параметри обсягів та площі гістологічного дослідження операційного матеріалу

на основі розробки розрахункової просторової геометричної моделі біоптату у вигляді усіченого еліпсоподібного конусу. Подібне формування операційної рани, а відповідно і конфігурації біоптату, на відміну від форми у вигляді звичайного еліптичного циліндру дозволяє видаляти можливі відростки пухлини, особливо її базальних країв та основи, які можуть локалізуватись в більш глибоких шарах дерми та не підлягають макроскопічній візуалізації, що сприяє зменшенню рецидивів захворювання, а також сприяє профілактиці виникнення МШ, які можуть походити із тканини внутрішньо дермального невуса, а також безпосередньо під ним, що особливо важливо при вроджених ПН.

До безсумнівних переваг форми операційної рани при видаленні ПН у вигляді усіченого еліптичного конусу відноситься також той факт, що при більшій радикалізації оперативного втручання їй притаманні менші пластичні і косметичні втрати та кращий естетичний ефект, що особливо важливо при локалізації пігментних утворень на відкритих та естетично важливих ділянках організму дитини, у якого в процесі росту може відбуватись збільшення розмірів та обсягу післяопераційних рубців.

Поєднання раціональних онкологічних та косметичних підходів, без створення додаткових донорських деформацій, особливо важливе при хірургічному лікуванні ВГПН, що відповідає сучасним вимогам [192].

Зважаючи на недостатнє опрацювання даної проблематики в педіатричній практиці, нами при хірургічному лікуванні 12 пацієнтів з ВГПН застосована методика балонної дермотензії, яка засвідчила свою спроможність та гарну результативність в усіх випадках. На основі отриманих даних розроблено діагностично-лікувальний протокол в залежності від віку пацієнтів. Згідно до запропонованого протоколу, зважаючи на морфо-функціональні особливості шкіри дітей та її кровопостачання, оптимальним для виконання дермотензії є вік старше 3-х років, за умов дотримання всіх рекомендацій що профілактики можливих ускладнень, особливо у випадках поетапного лікування.

Отримані нами в процесі гістологічних досліджень відмінностей шкіри після балонної дермотензії виявили в ній кількісне збільшення венул, артеріол та новоутворених судин, що є провідним фактором, який визначає ступінь розтягнення м'яких тканин, і яке знайшло підтвердження в працях інших дослідників [80].

На сьогоднішній день запропонована велика кількість методів видалення МНШ, як механічних так і під впливом різних енергетичних факторів. Проте, при виборі методу видалення ПН не враховується можливий вплив хемокинів на організм пацієнта при наявності пігментного новоутворення, так як реакція меланоцитів зберігається завдяки експресії меланіну [167].

Для вибору адекватного методу видалення МНШ нами було проведено визначення рівня $CCl_2/MCP-1$, як проонкогенного маркера, в сироватці хворих в післяопераційному періоді при різних методах їх видалення.

Визначення рівня $CCl_2/MCP-1$ в сироватці було проведено у 60 хворих, 25 хлопчиків та 35 дівчат, з ПНШ різної локалізації. Всі пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від обраного методу видалення ПНШ, а саме: I група (n=20) – висічення утворення гострим шляхом, за допомогою скальпеля; II група (n=20) – висічення утворення за допомогою високо інтенсивного лазера "LIKA-surgeon"; III група (n=20) – висічення утворення за допомогою високочастотного електрохірургічного апарату "BOWA-ARC 350" в монополярному режимі різки.

За результатами досліджень виявлено підвищення рівня $CCl_2/MCP-1$ у плазмі пацієнтів I групи в 2,6 рази через 12 годин після оперативного втручання, відповідно $39,67 \pm 7,18$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл до оперативного втручання, ($p < 0,05$), та в 3,15 рази через 24 годин після оперативного втручання, відповідно $48,18 \pm 7,62$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл до оперативного втручання, ($p < 0,05$).

В II групі пацієнтів через 12 годин після оперативного втручання, рівень $CCl_2/MCP-1$ в 3,55 рази перевищував рівень показника цитокіну до оперативного втручання, відповідно $54,26 \pm 9,12$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл,

($p < 0,05$), та вже в 7,57 рази через 24 години після операції, відповідно $115,57 \pm 16,32$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$).

У пацієнтів III групи через 12 годин після оперативного втручання рівень цитокіну в 4,5 рази перевищував даний показник до оперативного видалення пігментного новоутворення, відповідно $68,86 \pm 10,31$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$) а через 24 години зростання рівня цитокіну достовірно перевищувало вже в 9,37 раз величину $CCL_2/MCP-1$ до операції, відповідно $143,15 \pm 18,77$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$).

Переважання в усі терміни дослідження рівня $CCL_2/MCP-1$ в сироватці пацієнтів II та III груп над показниками I групи підтверджує функціональну активність та значимість маркера як прозапального цитокіну, які можуть бути зумовлені переважанням запальної інфільтрації тканин в ділянці операційного поля під впливом різних факторів пошкодження. В усіх групах порівняння ми спостерігали більш високі рівні біомаркеру запалення в ранньому післяопераційному періоді, ніж до операції, що може бути зумовлено тим, що операційна травма сприяє продукції цитокінів та розвитку запальної реакції в цілому, при цьому важкість хірургічної травми визначає ступінь виразності запальної відповіді.

Як зазначили отримані результати наших досліджень, значно вищі рівні $MCP-1$ були характерними для тих груп пацієнтів, в яких проводили висічення пігментних невусів із залученням впливу хвильової (II група) та теплової (III група) енергій на біологічні тканини. Високі рівні $CCL_2/MCP-1$ в плазмі пацієнтів II та III груп через 12 та 24 годин після операції переконливо свідчать про наявність виразної запальної реакції під впливом термічного пошкоджуючого фактору та обвуглення на тканини шкіри. Тому вибір методу видалення пігментних новоутворень шкіри у пацієнтів дитячого віку повинен враховувати можливі небезпеки в післяопераційному періоді, що пов'язані із періопераційною імуносупресією, яка залежить від місцевої та системної запальної реакції організму.

Високі рівні $CCL_2/MCP-1$ в плазмі пацієнтів II та III груп через 12 та 24 годин після операції переконливо свідчать про наявність виразної запальної реакції під впливом термічного пошкоджуючого фактору та обуглення на тканини шкіри. Тому вибір методу видалення пігментних новоутворень шкіри у пацієнтів дитячого віку повинен враховувати можливі небезпеки в післяопераційному періоді, що пов'язані із періопераційною імуносупресією, яка залежить від місцевої та системної запальної реакції організму.

Результати оперативного лікування оцінювали за наступними критеріями:

1. косметичний ефект; 2. кількість та характер післяопераційних ускладнень, в тому числі рецидивів/продовженого росту новоутворень.

У зв'язку з тим, що в нашому дослідженні променеві методики видалення МНШ мали вкрай обмежене застосування, нами проводилась оцінка якості життя лише серед пацієнтів, у яких висічення новоутворень відбувалось механічним способом, шляхом оцінки якості життя в післяопераційному періоді за модифікованою психометричною шкалою вимушеного вибору оцінок (R. Likert scale, 1932), за наступними параметрами:

6. фізичний – відсутність обмежень під час рухливих ігор, заняттях спортом. Повна активність та рухливість дитини.

7. психологічний – суб'єктивний стан дитини, який в послідуючому може призвести до формування патологічних комплексів та стійкому при звичаюванню до відчуття неповноцінності. Відновлення вікового до свого образу тіла, який нічим не відрізняється від оточуючих однолітків, контакту з ними і в тому числі із незнайомими та малознайомими дітьми. Погіршення сну.

8. соціальний – оцінюється контактність дитини з навколишнім соціальним оточенням, особливо з людьми які звикли до патологічного стану пацієнта. Комунікабельність в сім'ї з точки зору активності сприйняття життя в оточенні найближчих членів родини, слухняність, чуйність та потяг до надання допомоги/взаємодопомоги на побутовому рівні.

9. функціональний – біль/контрактура внаслідок вади або через оперативне втручання, що обмежує рухливість і перешкоджає функціонуванню

дитини в звичному, притаманному даному віку режимі та завдає фізичних страждань у вигляді больових відчуттів.

10. повсякденної активності – швидка втомлюваність у повсякденному житті, психо-емоційна в сукупності із фізичною.

Всі параметри ствердження визначались пацієнтами за участю їх батьків, з метою підвищення об'єктивності відповідей. В групу дослідження були включені пацієнти ретроспективного (n=50) та проспективного (n=50) періодів віком від 10 до 18 років та їх батьків, що давало змогу повністю осмислити поставлені перед ними завдання. Розмірність кожного із параметрів визначались за 5-ти бальною шкалою, з максимальною сумою в 25 балів, що відповідає здоровій дитині, та мінімальною, яка може дорівнювати 0 балів, що відповідає важкому стану пацієнта, та/або має інвалідність. За умов стверджувальної відповіді визначали середньоарифметичний показник параметру ствердження. Проведена порівняльна оцінка методів лікування з'ясувала, що безпосереднє хірургічне лікування, незалежно від його методики, не надає негативного впливу на якість життя пацієнтів. Кількість проаналізованих анкет ретро- та проспективної груп дослідження статистично достовірно засвідчили переваги запропонованої методології хірургічного лікування пігментних новоутворень перед традиційним способом оперативного втручання, а саме покращення якості життя пацієнтів в 1,17 рази або на 14,5%.

Базуючись на фактичному матеріалі, який був отриманий в процесі виконання наукового дослідження, нами був розроблений покроковий клініко-діагностичний алгоритм лікування МНШ у дітей, який враховував порівняльні дані обох груп дослідження на основі проведених клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Аналіз анамнестичних даних засвідчив, що серед пацієнтів загальної групи дослідження, у 32 (5,82%) дітей з ПН мали місце супутні автоімунні стани та захворювання, однак в цілому не спостерігалось достовірного очевидного зв'язку між збільшенням кількості МНШ і супутньою патологією. Натомість, автоімунні захворювання серед пацієнтів із рецидивним перебігом

патології спостерігались у 15 (83,33%) дітей. Отримані дані важливі і враховувались нами в якості прогностичного фактору вірогідної схильності до виникнення рецидивів/"продовженого росту" ПН пігментних утворень після їх хірургічного видалення або "само видалення" в дитячому віці, так як частота автоімунної захворювань у пацієнтів з рецидивним перебігом патології була в 14,32 рази більше у порівнянні із загальною групою хворих (83,33% проти 5,82%, $p < 0,05$).

Анамнестичні дані стосовно того, що серед дітей з ПН в 61 (11,1%) випадку з'ясували епізоди сонячних опіків, стимулювало нашу пильну увагу визначенню індивідуальному фото типу шкіри, так як переважна кількість, 484 (88,0%) пацієнтів до I та II фото типу шкіри, а як відомо, саме особи із I – II типами найбільш схильні до розвитку раку шкіри та меланоми.

Серед всіх пацієнтів, переважаюча більшість 505 (91,82%) дітей, мали множинні пігментні утворення шкіри, що свідчить на користь факту значного переважання пацієнтів із множинними ПН серед дитячої популяції Вінницької області Подільського етно-територіального регіону. Кількість дітей, у яких число меланоцитарних невусів було менше 10, складала 432 (78,55%) пацієнта, а кількість дітей із числом пігментних об'єктів більше 10 становила 118 (21,45%) пацієнтів, при цьому серед останніх I та II фото тип шкіри зустрічався в 114 (96,61%) випадках, що розглядалось нами в якості достовірного прогностичного фактору можливого ускладненого перебігу патології, 96,61% проти 3,39% ($p < 0,05$).

Важливим критерієм оцінки ефективності сучасних методів діагностики МНШ, особливо із розширенням кола фахівців які займаються питаннями діагностики та лікуванням дітей із новоутвореннями шкіри, є індекс обґрунтованості біопсій (ІОБ). Згідно отриманих даних, ІОБ протягом всього періоду дослідження складав – 39,29, при цьому, за ретроспективний період ІОБ знаходився в межах 31,82, а в проспективний період – 66,66, тобто зниження величини індексу відбулось в 2,09 рази, або на 52,27%.

Отже, згідно з отриманими даними, необхідне співвідношення кількості біопсій для визначення меланоми шкіри у дітей Вінницької області в ретроспективному періоді дослідження (2009 – 2017 рр.) відносно загальної кількості всіх проведених за даний період біопсій складало 1:31,82 випадків, а в проспективному (2018 – 2020 рр.) дане співвідношення збільшилось до 1:66,66 пацієнтів. Таке збільшення ІОБ протягом проспективного періоду на 52,7% свідчить про об'єктивну ефективність оцінки проведеної клінічної роботи.

Запропонований клініко-діагностичний алгоритм лікування МНШ у дітей, який в основі своєї функціональної структури враховує не тільки очевидні клінічні та лабораторні прояви новоутворень безпосередньо на момент проведення діагностичних заходів, але і можливі супутні обтяжуючі фактори дозволив значно, в 5,2 рази, зменшити кількість рецидивів патології.

Тільки після урахування та аналізу всіх діагностичних етапів/заходів та можливих обтяжуючих факторів у пацієнтів з ПНШ визначали методологію хірургічного втручання по видаленню новоутворень із обов'язковою подальшою гістологічною верифікацією біопсійного матеріалу.

Таким чином, результати нашого дослідження та дані літературних джерел засвідчують, що проблема діагностики та лікування ПНШ у дітей різного віку залишається актуальною для дитячих хірургів. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм ПНШ у дітей дозволяє з високим ступенем достовірності обрати оптимальний алгоритм лікування, що сприяє зменшенню кількості невинуватих хірургічних втручань.

Аналіз результатів проведеного лікування підтверджує ефективність обраних діагностичної та лікувальної тактик у хворих з ПНШ в різних вікових групах.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у покращенні наслідків хірургічного лікування дітей із меланоцитарними новоутвореннями шкіри шляхом індивідуалізації вибору методу їх видалення, розробки та впровадження нових модифікацій операцій з розробкою діагностично-лікувального алгоритму, профілактики продовженого росту/рецидивів пухлинних утворень.

1. Аналіз кількості пігментних новоутворень шкіри у дітей показав їх щорічний приріст протягом останнього десятиліття, у 91,82% осіб мали місце множинні новоутворення, серед яких менше 10 утворень були у 78,55% та більше 10 утворень у 21,45% пацієнтів. Серед дітей загальної групи дослідження в 5,82% спостережень відмічені автоімунні стани, а серед пацієнтів із рецидивним перебігом патології у 83,33% випадків, тобто в 14,43 рази частіше; I – II фото тип шкіри мали 88,0% дітей, при цьому в 11,1% випадках зафіксовані епізоди сонячних опіків.

2. Проведені морфологічні та морфометричні дослідження біоптатів шкіри експериментальних тварин при різних методах їх висічення переконливо визначили, що на всіх етапах експерименту, мінімальні ураження тканин були притаманні групі тварин у яких висічення проводилось за допомогою скальпеля, а максимальні патоморфологічні зміни спостерігались при біопсії за допомогою монополярного коагулятора, а саме характеризувалась відсутністю у 8 експериментальній підгрупі та різким зниженням патологічної судинної реакції у вигляді периваскулярного і стромального набряку у 9 та 10 підгрупах тварин та нормалізацією динаміки змін судинних показників, в тому числі відносної площі русла судин фіброзної тканини дерми між 2 та 4 підгрупами, відповідно $13,18 \pm 0,34\%$ проти $16,34 \pm 0,51\%$, ($p < 0,05$); між 5 та 7 підгрупами, відповідно $17,32 \pm 0,44\%$ проти $21,14 \pm 0,52\%$, ($p < 0,05$); між 8 та 10 підгрупами, відповідно

12,04±0,32% проти 13,98±0,37%, ($p<0,05$) і середнього діаметру судин рубцевої тканини та фіброзної тканини дерми між 2 та 4 підгрупами, відповідно 17,12±0,42 мкм проти 21,04±0,48 мкм, ($p<0,05$); між 5 та 7 підгрупами, відповідно 10,04±0,34 мкм проти 8,46±0,32 мкм, ($p<0,05$); між 8 та 10 підгрупами, відповідно 11,24±0,52 мкм проти 12,29±0,54 мкм, ($p>0,05$), що свідчить про зменшення величини негативного впливу морфологічних чинників на можливе розповсюдження патологічного процесу.

3. Проведений порівняльний математичний розрахунок згідно із створеною просторовою геометричною моделлю радикальних параметрів та форми операційної рани у вигляді усіченого еліптичного конусу, що обмежує величину косметичних і пластичних втрат, показав його клінічні, біопсійні та проти рецидивні переваги внаслідок додаткового залучення до площі та об'єму сформованого біоптату структур базального та периферійних відділів тканин, які оточують пухлинне утворення, на відміну від циліндричної еліптичної конфігурації операційної рани, що дозволило знизити кількість рецидивів патології в 5,2 рази, з 2,60% в ретроспективному періоді до 0,50% в проспективному періоді, ($p<0,05$).

4. Мінімальне підвищення рівня $CCL_2/MCP-1$ у пацієнтів I групи в 2,6 рази визначене через 12 годин після оперативного втручання, відповідно 39,67±7,18 пг/мл проти 15,27±3,31 пг/мл до оперативного втручання, ($p<0,05$), та в 3,15 рази через 24 годин після оперативного втручання, відповідно 48,18±7,62 пг/мл проти 15,27±3,31 пг/мл до оперативного втручання, ($p<0,05$); 95,0% ДІ [0,672 – 0,925]; (чутливість 75,0%, специфічність 90,0%). Більш виразна динаміка зростання величини цитокіну була у пацієнтів II групи, через 12 годин після оперативного втручання, рівень $CCL_2/MCP-1$ в 3,55 рази перевищував його рівень до оперативного втручання, відповідно 54,26±9,12 пг/мл проти 15,27±3,31 пг/мл, ($p<0,05$), та в 7,57 рази через 24 години після операції, відповідно 115,57±16,32 пг/мл проти 15,27±3,31 пг/мл, ($p<0,05$); 95,0% ДІ [0,754 – 0,968]; (чутливість 85,0%, специфічність 80,0%). Максимальне зростання кількості $CCL_2/MCP-1$ було у пацієнтів III групи, вже через 12 годин

після операції рівень цитокіну в 4,5 рази перевищував показник до оперативного втручання, відповідно $68,86 \pm 10,31$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$), а через 24 години в 9,37 раз більше величину $\text{CCL}_2/\text{MCP-1}$ до операції, відповідно $143,15 \pm 18,77$ пг/мл проти $15,27 \pm 3,31$ пг/мл, ($p < 0,05$); 95,0% ДІ [0,776 – 0,977]; (чутливість 95,0%, специфічність 85,0%).

5. Незадовільні результати хірургічного лікування меланоцитарних новоутворень шкіри у дітей зумовлені необґрунтовано стандартизованим підходом до діагностики та оперативного лікування патології при різних варіантах її перебігу, морфологічних типах та анатомічній локалізації, а запропонований алгоритм діагностично-лікувальних заходів створює можливості обґрунтованого індивідуального визначення методу операції в кожному клінічному випадку, що в поєднанні із найбільш раціональним способом висічення пігментного об'єкту сприяє тенденції до підвищення середнього сумарного показника якості життя пацієнтів проспективного періоду дослідження на 14,5% порівняно із хворими ретроспективного періоду порівняння, відповідно $4,74 \pm 0,07$ балів проти $4,04 \pm 0,12$ балів, ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Підхід до вибору способу оперативного лікування дітей з пігментними новоутвореннями шкіри повинен бути диференційним та індивідуальним, на основі даних, які були визначені при комплексному передопераційному обстеженні, з обов'язковим урахуванням локальних дерматоскопічних показників, а також інтраопераційних знахідок при використанні елементів методології мікроскопічно контролюємої хірургії.

2. В хірургічному лікуванні дітей з пігментними новоутвореннями шкіри припускається, за необхідністю, виконання нерадикального лікування у вигляді ексцизійної повношарової біопсії з обов'язковою гістологічною верифікацією, лише в якості першого етапу оперативного лікування патології.

3. При рецидивному перебігу патології оперативне лікування повинно бути тільки максимально радикальним, з обов'язковим гістологічним дослідженням висіченого біоптату.

4. При плануванні радикального хірургічного доступу, для досягнення кращих естетичних результатів лікування, перевагу необхідно віддавати еліпсоподібній формі операційної рани, а профіль рани доцільно формувати у вигляді трапеції із кутами між боковими поверхнями та основою у межах 30 – 45°, з метою профілактики рецидивного перебігу пігментних новоутворень шкіри.

5. Висічення пігментних невусів шкіри у дітей, незалежно від віку та статті пацієнтів, доцільно виконувати механічним шляхом, а саме лезом скальпеля.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алиева, С. Б., Алымов, Ю. В., Болотин, М. В., Игнатова, А. В., & Довязников С. О. (2011). *Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США)*. Москва: ООО «АБВ-пресс».
2. Бакулев, А. Л., Конопацкова, О. М., & Станчина, Ю. В. (2019). Дерматоскопия в диагностике пигментных. *Вестник дерматологии и венерологии*, 95(4), 48-56.
3. Балацкая, Н. В., Куликова, И. Г., Ковалева, И. Г., & Макаров, П. В. (2020). Провоспалительные хемокины при развитии системной органоспецифической сенсибилизации у пациентов с инфекционными язвами роговицы центральной локализации. *Российский офтальмологический журнал*, 13(2), 65-70.
4. Белова, И. А. (2013). Методы микроскопически контролируемой хирургии (обзор литературы). *Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации "Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи"*, (3), 22-34.
5. Белова, И. А. (2018). Микроскопически контролируемая хирургия с трехмерным гистологическим контролем, тумесцентная локальная анестезия и внутрикожная шовная техника под натяжением в лечении злокачественных новообразований кожи. *Опухоли головы и шеи*, 8(3), 21-36.
6. Белова, И., & Бройнингер, Х. (2019). Преимущества трехмерной гистологии по сравнению с обычной гистологией. *Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи*, (1), 47-58.
7. Бензар, І., Левицький, А., Бліхар, В. *Судинні аномалії у дітей*. (Тернопіль: ТДМУ).
8. Богомолова, Е. Б., Мартусевич, А. К., Клеменова, И. А., Янин, Д. В., & Галка, А. Г. (2017). Применение современных методов визуализации в

оценке состояния и прогнозировании развития патологических рубцов. *Медицина*, 5(3), 58-75.

9. Букина, Ю. В. (2012). Цитологическая диагностика пигментных невусов кожи. *Сибирский онкологический журнал*, (1), 28-29.

10. Букина, Ю. В., Конопацкова, О. М., & Федоров, В. Э. (2013). Показания к хирургическому лечению пигментных невусов кожи. *Медицинский альманах*, (5 (28)), 155-158.

11. Веремейчик, А. П., Гайдук, В. С., Давыдов, В. В., & Бутвиловский, В. Э. (2003). Морфологические изменения кожи морских свинок при аллергическом контактном дерматите и его лечении низкоинтенсивным лазерным излучением. *Белорусский медицинский журнал*, (3), 51-54.

12. Виссарионов, В. А., Червонная, Л. В., & Ильина, Е. Э. (2012). "Продолженный рост невусов" после их удаления. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*, (4), 27-30.

13. Волгарева, Г. М., & Лебедева, А. В. (2016). Меланоцитарные новообразования кожи у детей. *Российский биотерапевтический журнал*, 15(2), 82-89.

14. Волков, И. А., Фриго, Н. В., Знаменская, Л. Ф., & Катунина, О. Р. (2014). Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине. *Вестник дерматологии и венерологии*, (1), 17-24.

15. Воронина, В. Р. (2019). Меланоцитарные невусы у детей: изменяющиеся образования у растущих пациентов. *Практика педиатра*, (1), 36-41.

16. Гайдина, Т. А., & Дворникова, Е. Г. (2020). Эффективность использования оптической системы смартфона для оценки злокачественности меланоцитарных невусов. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, (5), 116-121.

17. Ганцев, Ш. Х., & Юсупов, А. С. (2012). Плоскоклеточный рак кожи. *Практическая онкология*, 13(2), 80-91.

18. Ганцев, Ш. Х., Липатов, О. Н., Ганцев, К. Ш., Кзыргалин, Ш. Р., & Турсуметов, Д. С. (2017). Плоскоклеточный рак кожи: возможности хирургического лечения. *Эффективная фармакотерапия*, (36), 50-53.
19. Гаранина, О. Е., Клеменова, И., Шливко, И., Макарычев, И., Евсеева, Ю. (2020). Критерии оценки современных методов диагностики меланоцитарных новообразований кожи с использованием индекса обоснованных биопсий. *Эффективная фармакотерапия*, 16(18), 48-52.
20. Гаранина, О. Е., Самойленко, И. В., Шливко, И. Л., Клеменова, И. А., Незнахина, М. С., Демидов, Л. В. (2020). Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы. *Медицинский совет*, (9), 102-120.
21. Гидранович, А. В., Луд, Н. Г., Шляхтунов, Е. А., Луд, Л. Н., Жуковец, А. Г., Прокошин, А. В., & Кожар, В. Л. (2015). Перспектива использования экспертных систем в ранней диагностике меланомы кожи. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*, 14(2), 46-55.
22. Гущин, Я. А., & Ковалева, М. А. (2019). Сравнительная морфология кожи человека и лабораторных животных (краткое сообщение). *Лабораторные животные для научных исследований*, (2).
23. Дзыбова, Э. М., Варданян, К. Л., & Василевская, Е. А. (2015). Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, методы лечения и профилактики. *Клиническая дерматология и венерология*, 14(4), 4-14.
24. Дорошенко, М. Б., Утяшев, И. А., Демидов, Л. В., & Алиев, М. Д. (2016). Клинические и биологические особенности гигантских врожденных невусов у детей. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 95(4), 50-56.
25. Дядькин, В. Ю., Шамоу, Б. А., Халилов, Б. В. (2014). *Опухоли кожи меланогенной природы*. Казань: ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ.

26. Епишкина, А. А., Залетина, А. В., Чилипенко, А. С., & Мартусевич, А. К. (2019). Морфологические и биофизические методы в диагностике меланом. *Медицина*, 7(3), 68-81.
27. Жучков, М. В., Большакова, Е. Е., Сонин, Д. Б., Исаков, С. А., Жильцова, Е. Е., & Масиянская, Т. Д. (2018). Невус Рида: вопросы дерматоскопического диагноза. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, (1), 32-34.
28. Зацерклянный, А. М., Тарасова, Л. Н., Цепколенко, А. В., Цепколенко, В. А., Холин, В. В., Корунец А. В. (2019). *Применение хирургических диодных лазеров в дерматологии и косметологии*. – Черкассы: Вертикаль, издатель С.Г. Кандыч.
29. Зейналова, С. М., & Амиралиев, Н. М. (2016). Лечение местнораспространенного первичного и рецидивного плоскоклеточного рака кожи головы и шеи. *Медицинские новости*, (5 (260)).
30. Златник, Е. Ю., Пржедецкий, Ю. В., Кочуев, С. С., Новикова, И. А., Непомнящая, Е. М., Загора, Г. И., & Позднякова, В. В. (2018). Иммунологические факторы в ткани меланомы кожи различной распространенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 13(1.1), 44-48.
31. Исмаилов, Р. Г. О. (2014). Регуляция меланогенеза при дисхромии кожи. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 69(1-2), 85-92.
32. Капинус, В. Н., Каплан, М. А., Спиченкова, И. С., Шубина, А. М., & Ярославцева-Исаева, Е. В. (2014). Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи. *Biomedical photonics*, 3(3), 9-14.
33. Капустина, О. Г. (2007). Меланоцитарные опухоли в структуре обращений к стоматологу поликлиники по поводу новообразований кожи. *Военно-медицинский журнал*, (1), 70-71.
34. Кацамбас, А. Д., Лотти, Т. М. (2008). *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний*. Москва: МЕДпресс-информ.
35. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (2014). *Европейское руководство по лечению дерматологических болезней*. Москва: МЕДпресс-информ.

36. Климков, Ю. М., Майоров, В. С., & Хорошев, М. В. (2014). *Взаимодействие лазерного излучения с веществом*. Москва.: Московский государственный университет геодезии и картографии.
37. Колотов, К. А., & Распутин, П. Г. (2018). Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал*, 35(3), 99 – 105.
38. Кравец, К. И. (2018). Инструментальная диагностика новообразований кожи и оптимизация лечебно-диагностической тактики. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*, 1 (1-4), 133-142.
39. Круглов, С. С., Гельфонд, М. Л., Тындык, М. Л., Майдин, М. А., Гришачева, Т. Г., Басина, Р. М., ... & Панченко, А. В. (2020). Методические аспекты проведения фотодинамической терапии солидной карциномы Эрлиха у мышей линии BALB/C с различной локализацией опухоли. *Сибирский онкологический журнал*, 19(6), 82-92.
40. Ксьонз, І.В. (2015). 10-річний досвід використання радіохвильового скальпеля в хірургії новонароджених. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*, 15, 4(52), 172-175.
41. Ламоткин И.А. (2021). *Онкодерматология* (2-е изд.). Москва: МЕДпресс-информ, 567.
42. Литвиненко, Б. В., Литус, А. И., Коровин С. И., Кукушкина М. Н., & Баштан В. П. (2018). Микрографическая хирургия по Мосу для лечения больных базально-клеточными карциномами высокой степени риска. *Клиническая онкология*, 8(4), 276-278.
43. Лосенкова, С. О., Баженов, С. М., Фёдоров, Г. Н., & Степанова, Э. Ф. (2013). Морфологические особенности кожи морских свинок при применении трансдермальной терапевтической системы с гипоксеном. *Актуальные проблемы медицины*, 23(18 (161)).

44. Люцко, В. В., & Жокина, Н. А. Этиопатогенетические и диагностические аспекты заболеваемости меланомой кожи. *Геронтология*, 1(3), 309-323.
45. Малишевская, Н. П., & Соколова, А. В. (2014). Современные методы неинвазивной диагностики меланомы кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*, (4), 46-53.
46. Малишевская, Н. П., Кохан, М. М., Соколова, А. В., Куклин, И. А., Сафонова, Г. Д., Пазина, М. В. & Римар, О. Г. (Ред.). (2016). *Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)*. Екатеринбург: Издательско-полиграфическое предприятие «Макс-Инфо».
47. Малишевская, Н. П., Соколова, А. В., & Торопова, Н. П. (2018). Рекомендации по проведению дерматоскопии новообразований кожи, протокол дерматоскопического исследования. *Екатеринбург: СВ*, (96), 23.
48. Мантурова, Н. Е., Иконникова, Е. В., & Стенько, А. Г. (2018). Роль генетического полиморфизма в развитии гиперпигментаций. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, (1), 35-39.
49. Мартусевич, А. К., Янин, Д. В., Богомолова, Е. Б., Галка, А. Г., Клеменова, И. А., & Костров, А. В. (2017). Возможности и перспективы применения СВЧ-томографии в оценке состояния кожи. *Биомедицинская радиоэлектроника*, 12, 3-12.
50. Матвеева, Л. В., Капкаева, Р. Х., Чудайкин, А. Н., & Мишанина, Л. С. (2018). Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях. *Инфекция и иммунитет*, 8(2), 150-156.
51. Молочков, В. А. (2009). Меланоцитарные невусы. *Практическая медицина*, (37), 36-40.
52. Молочков, В. А., Демидова, Л. В. (2012). *Меланоцитарные невусы и меланома кожи*. Москва: Литтерра.

53. Мордовцева, В. В., & Гладько, В. В. (2012). Проблемы диагностики рецидивирующих меланоцитарных невусов. *Пластическая хирургия и косметология*, (3), 474-478.
54. Мордовцева, В. В. (2013). Понятие о дисплазии применительно к меланоцитарным невусам. *Пластическая хирургия и косметология*, (1), 78-81.
55. Морозова, А. Д., Седова, Т. Г., & Елькин, В. Д. (2017). Нозологическая структура и дерматоскопические особенности новообразований кожи у студентов-медиков, оценка факторов риска развития злокачественной трансформации по данным анкетирования. *Пермский медицинский журнал*, 34(3), 85-92.
56. Палоткин, И. А. (2014). *Меланоцитарные и меланиновые поражения кожи*. Москва: "Бином".
57. Пачес, А. И. (2013). *Опухоли головы и шеи*. Москва: Практическая медицина.
58. Перловская, В. В., Сапухин, Э. В., & Козлов, Ю. А. (2014). Использование эндовидеохирургической техники для лечения детей с обширными дефектами кожи методом экспандерной дермотензии. *Детская хирургия*, 18(6), 7-10.
59. Плечев, В. В., Николаева, И. Е., Бузаев, И. В., Загитов, И. Г., Рисберг, Р. Ю., Олейник, Б. А., & Яманаева, И. Е. (2016). Оптическая когерентная томография. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*, (46-47), 49-60.
60. Поляков, В. Г., Рыков, М. Ю. (2020). Меланома кожи у детей. Клинические рекомендации РОДО. Москва.
61. Пономарев, И. В., Андрусенко, Ю. Н., Топчий, С. Б., & Шакина, Л. Д. (2020). Удаление пальпебральных меланоцитарных невусов. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 96(5), 47-52.
62. Пономарев, И. В., Топчий, С. Б., Пушкарева, А. Е., Андрусенко, Ю. Н., & Шакина, Л. Д. (2020). Лечение врожденных меланоцитарных невусов у детей. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 96(3), 43-52.

63. Прудков, М. И., Шулутко, А. М., Галмзянов, Ф. В., Левит, А. Л., Ковалевский, А. Д., & Алферов, С. Ю. (2007). *Основы минимально инвазивной хирургии*. Екатеринбург: Издательство Уральского университета.
64. Пустынский, И. Н., Таболиновская, Т. Д., Ткачев, С. И., Алиева, С. Б., Кива, Е. В., Егорова, А. В., & Петерсон, С. Б. (2017). Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом. *Сибирский онкологический журнал*, 16(6), 67 – 72.
65. Рахматулина, М. Р., & Семенов, А. В. (2015). Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции. *Вестник дерматологии и венерологии*, (1), 46-53.
66. Романова, О. А., & Артемьева, Н. Г. (2013). Хирургическая профилактика меланомы кожи. *Онкохирургия*, 5(3), 12-18.
67. Романова, О. А., Артемьева, Н. Г., Ягубова, Э. А., Рудакова, И. М., Марычева, В. Н., & Вещевайлов, А. А. (2016). Принципы эксцизионной биопсии диспластического невуса в амбулаторных условиях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 5(1), 36-41.
68. Романова, О. А., Артемьева, Н. Г., Солохина, М. Г., Марычева, В. Н., Вещевайлов, А. А., & Купчиков, С. А. (2019). Клинико-морфологические параллели в диагностике прогрессирующего диспластического невуса и ранней меланомы кожи. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 8(1), 26-31.
69. Рыбченко, В. В., Трусков, А. В., Щербакова, М. А., Фомина, М. Г., & Старостин, О. И. (2017). Опыт использования свободного растянутого кожного трансплантата в лечении детей с обширными дефектами кожных покровов. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*, 7(4), 58-63.
70. Сергеев, Ю. Ю., & Мордовцева, В. В. (2018). Скрининг рака кожи в амбулаторных условиях. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, (1), 84-88.

71. Сергеев, Ю. Ю., & Сергеев, В. Ю. (2018). Применение дерматоскопии в практической дерматологии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, (1), 8-15.
72. Соколов, Д. В., Булычева, И. В., Махсон, А. Н., Ворожцов, Г. Н., & Кузьмин, С. Г. (2009). Диспластический невус. *Российский онкологический журнал*, (5), 44-45.
73. Соколова, А. В., & Малишевская, Н. П. (2018). Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия для диагностики диспластических невусов кожи. *Acta Biomedica Scientifica*, 3(2), 50-55.
74. Соколова, А. В., & Малишевская, Н. П. (2018). Ошибки в диагностике меланоцитарных новообразований кожи. *Современные проблемы науки и образования*, (2), 41-41.
75. Татузян, Е. Г., Беловол, А. Н., & Ткаченко, С. Г. (2015). Меланома: важность ранней диагностики и своевременного лечения. *Дерматология та венерология*, (3), 16-27.
76. Титов, К. С., Михеева, О. Ю., & Кранорущий, А. В. (2019). Злокачественные эпителиальные опухоли кожи. *Методические рекомендации*. Москва: Типография.
77. Усольцева, А. С., Степанова, Ю. В., Красногорский, И. Н., & Цыплакова, М. С. (2017). Лечение больших и гигантских меланоцитарных невусов челюстно-лицевой области у детей. *Вестник хирургии имени ИИ Грекова*, 176(2), 57-61.
78. Утц, С. Р., Зимняков, Д. А., Галкина, Е. М., Ювченко, С. А., Алонова, М. В., Артемина, Е. М., & Ушакова, О. В. (2015). Перспективы применения оптической когерентной томографии для визуализации заболеваний кожи. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 11(3), 392-396.
79. Филоненко, Е. В. (2014). Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия—обоснование применения и возможности в онкологии. *Biomedical photonics*, 3(1), 3-7.

80. Хагуров, Р. А., Александров, А. В., Рыбченко, В. В., Саморукова, Н. Н., Вельская, Ю. И., Львов, Н. В., & Коваль, С. Ю. (2016). Применение метода баллонной дерматензии в детской реконструктивно-пластической хирургии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, (5), 34-38.

81. Цховребова, Л. Э. (2014). Врожденные гигантские пигментные невусы у детей: клиника, диагностика, лечение. *Детская хирургия*, 18(1), 38-41.

82. Цыплакова, М. С., Усольцева, А. С., & Степанова, Ю. В. (2015). Гигантский врожденный меланоцитарный невус лица. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*, 3(2), 56-60.

83. Чеботарев, В. В., & Закирова, Ю. А. (2020). Некоторые аспекты эпидемиологии и диагностики злокачественных новообразований кожи. *Креативная хирургия и онкология*, (1), 65-73.

84. Червонная, Л. В. (2014). *Пигментные опухоли кожи*. Москва: ГЭОТАР-Медиа.

85. Черепинская Ю.А. Лазерная хирургия мягких тканей полости рта (часть 1). Основные положения: типы лазера, принцип выбора, понятие об инициализации волокна. *Дентаклуб*, (5), 17-22.

86. Чеховская, А. С. (2017). Клиническая и дерматоскопическая характеристика невусов с венчиком. *Дерматология та венерология*, (4), 89-93.

87. Шанина, Н. А., Патрушев, А. В., Самцов, А. В., & Кравцова, Н. С. (2018). Оценка состояния кожи современными неинвазивными методами в процессе коррекции возрастных изменений с использованием эрбиевого и неодимового лазеров. *Вестник Российской военномедицинской академии*, 1(61), 102-107.

88. Шляхтунов, Е. А., Гидранович, А. В., Луд, Н. Г., Луд, Л. Н., Кожар, В. Л., & Прокошин, А. В. (2014). Рак кожи: современное состояние проблемы. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*, 13(3), 20-28.

89. Штольц, В., Браун-Фалько, О., Билер, П., & Лендтайлер, М. (2007). *Диагностика пигментных поражений кожи. Перевод с немецкого.* Москва: Медицина для всех.
90. Abello-Poblete, M. V., Correa-Selm, L. M., Giambrone, D., Victor, F., & Rao, B. K. (2014). Histologic outcomes of excised moderate and severe dysplastic nevi. *Dermatologic Surgery*, *40*(1), 40-45.
91. Argenziano, G., Soyer, H. P., Chimenti, S., Talamini, R., Corona, R., Sera, F., & Kopf, A. W. (2003). Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *48*(5), 679-693.
92. Argenziano, G., Giacomel, J., Zalaudek, I., Blum, A., Braun, R. P., Cabo, H., & Kittler, H. (2013). A clinico-dermoscopic approach for skin cancer screening: recommendations involving a survey of the International Dermoscopy Society. *Dermatologic clinics*, *31*(4), 525-534.
93. Ayuso, J. M., Sadangi, S., Lares, M., Rehman, S., Humayun, M., Denecke, K. M., ... & Setaluri, V. (2021). Microfluidic model with air-walls reveals fibroblasts and keratinocytes modulate melanoma cell phenotype, migration, and metabolism. *Lab on a Chip*, *21*(6), 1139-1149.
94. Bakos, R. M., Blumetti, T. P., Roldán-Marín, R., & Salerni, G. (2018). Noninvasive imaging tools in the diagnosis and treatment of skin cancers. *American journal of clinical dermatology*, *19*(1), 3-14.
95. Barcaui, E. D. O., Carvalho, A. C. P., Valiante, P. M. N., & Barcaui, C. B. (2014). High-frequency ultrasound associated with dermoscopy in pre-operative evaluation of basal cell carcinoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, *89*, 828-831.
96. Barcaui, E. D. O., Carvalho, A. C. P., Lopes, F. P. P. L., Piñeiro-Maceira, J., & Barcaui, C. B. (2016). High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *Anais brasileiros de dermatologia*, *91*, 262-273.
97. Bashshur, R. L., Howell, J. D., Krupinski, E. A., Harms, K. M., Bashshur, N., & Doarn, C. R. (2016). The empirical foundations of telemedicine interventions in primary care. *Telemedicine and e-Health*, *22*(5), 342-375.

98. Behfar, S., Hassanshahi, G., Nazari, A., & Khorramdelazad, H. (2018). A brief look at the role of monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2) in the pathophysiology of psoriasis. *Cytokine, 110*, 226-231.
99. Berk-Krauss, J., Polsky, D., & Stein, J. A. (2017). Mole mapping for management of pigmented skin lesions. *Dermatologic clinics, 35*(4), 439-445.
100. Bhatt, K. D., Tambe, S. A., Jerajani, H. R., & Dhurat, R. S. (2017). Utility of high-frequency ultrasonography in the diagnosis of benign and malignant skin tumors. *Indian J Dermatol Venereol Leprol, 83*(2), 162-182.
101. Bittner, G. C., Cerci, F. B., Kubo, E. M., & Tolkachjov, S. (2021). Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations. *Anais Brasileiros de Dermatologia, 96*(3), 263-277.
102. Braun-Falco, O., Plewig, G., & Wolff, H. H. (1996). *Dermatologie und Venerologie* (pp. 796-797). Heidelberg: Springer.
103. Castagna, R. D., Stramari, J. M., & Chemello, R. M. L. (2017). The recurrent nevus phenomenon. *Anais Brasileiros de Dermatologia, 92*, 531-533.
104. Chagas, F. S. C., & Silva, B. D. S. (2012). Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases. *Anais brasileiros de dermatologia, 87*(2), 228-234.
105. Cronin, K. A., Ries, L. A., & Edwards, B. K. (2014). The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program of the National Cancer Institute. *Cancer, 120*, 3755-3757.
106. Czarnecka, A., Czarnecki, R., Witkiewicz, W., & Hryniewicz-Gwóźdz, A. (2018). Importance of sonography of the skin and subcutaneous tissue in the early diagnosis of melanoma in-transit metastasis with the presentation of two cases. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 35*(2), 204-207.
107. Damsky, W. E., & Bosenberg, M. (2017). Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene, 36*(42), 5771-5792.
108. De Menezes, M., Rosati, R., Ferrario, V. F., & Sforza, C. (2010). Accuracy and reproducibility of a 3-dimensional stereophotogrammetric imaging system. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 68*(9), 2129-2135.

109. Dellatorre, G., & Gadens, G. A. (2019). Wide area digital dermoscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(6), e153.

110. di Ruffano, L. F., Dinnes, J., Deeks, J. J., Chuchu, N., Bayliss, S. E., Davenport, C., ... & Williams, H. C. (2018). Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).

111. Dinnes, J., Deeks, J. J., Chuchu, N., di Ruffano, L. F., Matin, R. N., Thomson, D. R., ... & Williams, H. C. (2018). Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).

112. Dinnes, J., Deeks, J. J., Chuchu, N., Saleh, D., Bayliss, S. E., Takwoingi, Y., ... & Williams, H. C. (2018). Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).

113. Doolan, B. J., Robinson, A. J., Wolfe, R., Kelly, J. W., McLean, C., McCormack, C., & Pan, Y. (2019). Accuracy of partial biopsies in the management of cutaneous melanoma. *Australasian Journal of Dermatology*, 60(3), 209-213.

114. Emery, J. D., Hunter, J., Hall, P. N., Watson, A. J., Moncrieff, M., & Walter, F. M. (2010). Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm. *BMC dermatology*, 10(1), 1-9.

115. Ferris, L. K., Gerami, P., Skelsey, M. K., Peck, G., Hren, C., Gorman, C., & Siegel, D. M. (2018). Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. *Melanoma research*, 28(5), 478-482.

116. Ferris, L. K., Rigel, D. S., Siegel, D. M., Skelsey, M. K., Peck, G. L., Hren, C., ... & Cockerell, C. J. (2019). Impact on clinical practice of a non-invasive gene expression melanoma rule-out test: 12-month follow-up of negative test results and utility data from a large US registry study. *Dermatology online journal*, 25(5).

117. Ferry, A. M., Sarrami, S. M., Hollier, P. C., Gerich, C. F., & Thornton, J. F. (2020). Treatment of Non-melanoma Skin Cancers in the Absence of Mohs

Micrographic Surgery. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 8(12), e3300.

118. Fink, C. (2016). Strategien zur nichtinvasiven Diagnostik des Melanoms/Strategies for the noninvasive diagnosis of melanoma. *Der Hautarzt*, 67(7), 519-528.

119. Fink, C., & Haenssle, H. A. (2017). Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Research and Technology*, 23(3), 261-271.

120. Gazzaniga, S., Bravo, A. I., Guglielmotti, A., Van Rooijen, N., Maschi, F., Vecchi, A., ... & Wainstok, R. (2007). Targeting tumor-associated macrophages and inhibition of MCP-1 reduce angiogenesis and tumor growth in a human melanoma xenograft. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(8), 2031-2041.

121. Ghosh, A., Ghartimagar, D., Thapa, S., Sathian, B., Shrestha, B., & Talwar, O. P. (2018). Benign melanocytic lesions with emphasis on melanocytic nevi—A histomorphological analysis. *Journal of Pathology of Nepal*, 8(2), 1384-1388.

122. Glazer, A. M., Rigel, D. S., Winkelmann, R. R., & Farberg, A. S. (2017). Clinical diagnosis of skin cancer: enhancing inspection and early recognition. *Dermatologic clinics*, 35(4), 409-416.

123. Godoy, S. E., Hayat, M. M., Ramirez, D. A., Myers, S. A., Padilla, R. S., & Krishna, S. (2017). Detection theory for accurate and non-invasive skin cancer diagnosis using dynamic thermal imaging. *Biomedical optics express*, 8(4), 2301-2323.

124. Guitera, P., Moloney, F. J., Menzies, S. W., Stretch, J. R., Quinn, M. J., Hong, A., & Scolyer, R. A. (2013). Improving management and patient care in lentigo maligna by mapping with in vivo confocal microscopy. *JAMA dermatology*, 149(6), 692-698.

125. Han, F., Shi, G., Liang, C., Wang, L., & Li, K. (2015). A simple and efficient method for breast cancer diagnosis based on infrared thermal imaging. *Cell biochemistry and biophysics*, 71(1), 491-498.

126. Hartmann, D., Ruini, C., Mathemeier, L., Bachmann, M. R., Dietrich, A., Ruzicka, T., & von Braunmühl, T. (2017). Identification of ex-vivo confocal laser

scanning microscopic features of melanocytic lesions and their histological correlates. *Journal of biophotonics*, 10(1), 128-142.

127. Hasegawa, K., Fujiwara, R., Sato, K., Park, J. Y., Kim, S. J., Kim, M., & Kang, H. Y. (2016). Increased blood flow and vasculature in solar lentigo. *The Journal of dermatology*, 43(10), 1209-1213.

128. Haveri, F. T. T. S., & Inamadar, A. C. (2014). A cross-sectional prospective study of cutaneous lesions in newborn. *International Scholarly Research Notices Dermatol*, 360-590.

129. Heike, C. L., Upson, K., Stuhau, E., & Weinberg, S. M. (2010). 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition. *Head & face medicine*, 6(1), 1-11.

130. Hibler, B. P., Qi, Q., & Rossi, A. M. (2016). Current state of imaging in dermatology. *Semin Cutan Med Surg*, 35(1), 2-8.

131. Hibler, B. P., Yélamos, O., Cordova, M., Sierra, H., Rajadhyaksha, M., Nehal, K. S., & Rossi, A. M. (2017). Handheld reflectance confocal microscopy to aid in the management of complex facial lentigo maligna. *Cutis*, 99(5), 346-352.

132. Hiscox, B., Hardin, M. R., Orengo, I. F., Rosen, T., Mir, M., & Diwan, A. H. (2017). Recurrence of moderately dysplastic nevi with positive histologic margins. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), 527-530.

133. Hosking, A. M., Coakley, B. J., Chang, D., Talebi-Liasi, F., Lish, S., Lee, S. W., & Gareau, D. S. (2019). Hyperspectral imaging in automated digital dermoscopy screening for melanoma. *Lasers in surgery and medicine*, 51(3), 214-222.

134. Hussain, A. A., Themstrup, L., & Jemec, G. B. E. (2015). Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Archives of dermatological research*, 307(1), 1-10.

135. Ikonnikova, E. V., Stenko, A. G., & Korchazhkina, N. B. (2017). The modern methods for the correction of non-neoplastic melanin hyperpigmentation of the skin and the integrated approach to their treatment. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*, 16(2), 84-88.

136. Jalilian, E., Xu, Q., Horton, L., Fotouhi, A., Reddy, S., Manwar, R., & Avanaki, K. (2020). Contrast-enhanced optical coherence tomography for melanoma detection: An in vitro study. *Journal of biophotonics*, *13*(5), e201960097.
137. Jin, H. J., Lee, H. J., Heo, J., Lim, J., Kim, M., Kim, M. K., ... & Kim, S. W. (2016). Senescence-associated MCP-1 secretion is dependent on a decline in BMI1 in human mesenchymal stromal cells. *Antioxidants & redox signaling*, *24*(9), 471-485.
138. John, H. E., Niumsawatt, V., Rozen, W. M., & Whitaker, I. S. (2016). Clinical applications of dynamic infrared thermography in plastic surgery: a systematic review. *Gland surgery*, *5*(2), 122-132.
139. Joshua, A. M. (2012). Melanoma prevention: are we doing enough? A Canadian perspective. *Current Oncology*, *19*(6), 462-467.
140. Kamińska-Winciorek, G., & Placek, W. (2015). The most common mistakes on dermatoscopy of melanocytic lesions. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, *32*(1), 33-39.
141. Kanada, K. N., Merin, M. R., Munden, A., & Friedlander, S. F. (2012). A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *The Journal of pediatrics*, *161*(2), 240-245.
142. Kanthraj, G. R. (2015). Patient-assisted teledermatology practice: What is it? When, where, and how it is applied?. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, *81*(2), 136-143.
143. Kasprzak, J. M., & Xu, Y. G. (2015). Diagnosis and management of lentigo maligna: a review. *Drugs in context*, *4*, 212281.
144. Khan, L., Breen, D., Zhang, L., Balogh, J., Czarnota, G., Lee, J., ... & Barnes, E. A. (2014). Predictors of recurrence after radiotherapy for non-melanoma skin cancer. *Current Oncology*, *21*(2), 326-329.
145. Kim, C. C., Swetter, S. M., Curiel-Lewandrowski, C., Grichnik, J. M., Grossman, D., Halpern, A. C., & Chen, S. C. (2015). Addressing the knowledge gap in clinical recommendations for management and complete excision of clinically

atypical nevi/dysplastic nevi: Pigmented Lesion Subcommittee consensus statement. *JAMA dermatology*, 151(2), 212-218.

146. King, R., Hayzen, B. A., Page, R. N., Googe, P. B., Zeagler, D., & Mihm, M. C. (2009). Recurrent nevus phenomenon: a clinicopathologic study of 357 cases and histologic comparison with melanoma with regression. *Modern Pathology*, 22(5), 611-617.

147. Kinsler, V. A., Birley, J., & Atherton, D. J. (2009). Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988–2007. Part 1—epidemiology, phenotype and outcomes. *British Journal of Dermatology*, 160(1), 143-150.

148. Kohlmeyer, J., Steimle-Grauer S. A., Hein, R. (2017). Cutaneous sarcomas. *J Dtsch Dermatol Ges*, 15(6), 630-648.

149. König, K. (2020). Clinical in vivo multiphoton FLIM tomography. *Methods and applications in fluorescence*, 8(3), 034002.

150. Kourkoumelis, N., Balatsoukas, I., Moulia, V., Elka, A., Gaitanis, G., & Bassukas, I. D. (2015). Advances in the in vivo Raman spectroscopy of malignant skin tumors using portable instrumentation. *International journal of molecular sciences*, 16(7), 14554-14570.

151. Krenzel, S., Scope, A., Dusza, S. W., Vonthein, R., & Marghoob, A. A. (2013). New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(3), 441-451.

152. Lallas, A., Longo, C., Manfredini, M., Benati, E., Babino, G., Chinazzo, C., ... & Argenziano, G. (2018). Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of melanoma in situ. *JAMA dermatology*, 154(4), 414-419.

153. Lane, J. E., & Kent, D. E. (2005). Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and mohs micrographic surgery. *Current surgery*, 62(5), 518-526.

154. Lanna, C., Tartaglia, C., Caro, R. D. C., Mazzilli, S., Ventura, A., Bianchi, L., ... & Diluvio, L. (2020). Melanocytic lesion in children and adolescents: an Italian observational study. *Scientific Reports*, *10*(1), 1-5.
155. Lee, W. J., Jo, S. Y., Lee, M. H., Won, C. H., Lee, M. W., Choi, J. H., & Chang, S. E. (2016). The effect of MCP-1/CCR2 on the proliferation and senescence of epidermal constituent cells in solar lentigo. *International journal of molecular sciences*, *17*(6), 948.
156. Levine, A., Wang, K., & Markowitz, O. (2017). Optical coherence tomography in the diagnosis of skin cancer. *Dermatologic clinics*, *35*(4), 465-488.
157. Liu, S., Li, N., Zhu, Q., Zhu, B., Wu, T., Wang, G., & Luo, Q. (2018). Increased serum MCP-1 levels in systemic vasculitis patients with renal involvement. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, *38*(9), 406-412.
158. Longo, C., Ragazzi, M., Rajadhyaksha, M., Nehal, K., Bennassar, A., Pellacani, G., & Guilera, J. M. (2016). In vivo and ex vivo confocal microscopy for dermatologic and Mohs surgeons. *Dermatologic clinics*, *34*(4), 497-504.
159. Löser, C., Rompel, R., Möhrle, M., Häfner, H. M., Kunte, C., Hassel, J., & Breuninger, H. (2010). Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *8*(11), 920-925.
160. Łudzik, J., Witkowski, A. M., & Pellacani, G. (2016). Pseudomelanoma follow-up of a recurrent naevus with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *30*(4), 718-719.
161. Lui, H., Zhao, J., McLean, D., & Zeng, H. (2012). Real-time Raman spectroscopy for in vivo skin cancer diagnosis. *Cancer research*, *72*(10), 2491-2500.
162. Maher, M., Janardhanan, P., & Singh, S. (2017). Novel use of surgical caliper in excision of cutaneous melanomas. *Open Access J. Surg*, *6*, 1-2.
163. Malvey, J., Hauschild, A., Curiel-Lewandrowski, C., Mohr, P., Hofmann-Wellenhof, R., Motley, R., & Birgersson, U. (2014). Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international,

multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *British Journal of Dermatology*, 171(5), 1099-1107.

164. Marghoob, A. A. (2002). Congenital melanocytic nevi: evaluation and management. *Dermatologic clinics*, 20(4), 607-616.

165. Marghoob, A. A., Borrego, J. P., & Halpern, A. C. (2003, March). Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 22(1), 21-32.

166. Maru, G. B., Gandhi, K., Ramchandani, A., & Kumar, G. (2014). The role of inflammation in skin cancer. *Inflammation and cancer*, 437-469.

167. McNeill, M. S., Paulsen, J., Bonde, G., Burnight, E., Hsu, M. Y., & Cornell, R. A. (2007). Cell death of melanophores in zebrafish *trpm7* mutant embryos depends on melanin synthesis. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(8), 2020-2030.

168. Mohr, P., Birgersson, U., Berking, C., Henderson, C., Trefzer, U., Kemeny, L., & Paoli, J. (2013). Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Skin Research and Technology*, 19(2), 75-83.

169. Moreno-Ramírez, D., Ojeda-Vila, T., Ríos-Martín, J. J., Nieto-García, A., & Ferrándiz, L. (2015). Association between tumor size and Breslow's thickness in malignant melanoma: a cross-sectional, multicenter study. *Melanoma research*, 25(5), 450-452.

170. Nelson, S. A., Scope, A., Rishpon, A., Rabinovitz, H. S., Oliviero, M. C., Laman, S. D., & Swanson, D. L. (2016). Accuracy and confidence in the clinical diagnosis of basal cell cancer using dermoscopy and reflex confocal microscopy. *International journal of dermatology*, 55(12), 1351-1356.

171. Nelson, K. C., Swetter, S. M., Saboda, K., Chen, S. C., & Curiel-Lewandrowski, C. (2019). Evaluation of the number-needed-to-biopsy metric for the diagnosis of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, 155(10), 1167-1174.

172. Nesbit, M., Schaidler, H., Miller, T. H., & Herlyn, M. (2001). Low-level monocyte chemoattractant protein-1 stimulation of monocytes leads to tumor formation in nontumorigenic melanoma cells. *The Journal of Immunology*, *166*(11), 6483-6490.
173. Noto, G. (2012). On the clinical significance of cutaneous melanoma's precursors. *Indian dermatology online journal*, *3*(2), 83-88.
174. Olsen, J., Themstrup, L., & Jemec, G. B. (2015). Optical coherence tomography in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol*, *150*(5), 603-615.
175. Ouyang, Y. H. (2010, May). Skin cancer of the head and neck. In *Seminars in plastic surgery* (Vol. 24, No. 02, pp. 117-126). © Thieme Medical Publishers.
176. Privalle, A., Havighurst, T., Kim, K., Bennett, D. D., & Xu, Y. G. (2020). Number of skin biopsies needed per malignancy: comparing the use of skin biopsies among dermatologists and nondermatologist clinicians. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *82*(1), 110-116.
177. Que, S. K. T., Fraga-Braghiroli, N., Grant-Kels, J. M., Rabinovitz, H. S., Oliviero, M., & Scope, A. (2015). Through the looking glass: basics and principles of reflectance confocal microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *73*(2), 276-284.
178. Que, S. K. T. (2016). Research techniques made simple: noninvasive imaging technologies for the delineation of basal cell carcinomas. *Journal of Investigative Dermatology*, *136*(4), e33-e38.
179. Que, S. K. T., Zwald, F. O., & Schmults, C. D. (2018). Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *78*(2), 237-247.
180. Reddy, K. K., Farber, M. J., Bhawan, J., Geronemus, R. G., & Rogers, G. S. (2013). Atypical (dysplastic) nevi: outcomes of surgical excision and association with melanoma. *JAMA dermatology*, *149*(8), 928-934.

181. Reggiani, C., Manfredini, M., Mandel, V. D., Farnetani, F., Ciardo, S., Bassoli, S., & Longo, C. (2015). Update on non-invasive imaging techniques in early diagnosis of non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol*, *150*(4), 393-405.
182. Ricotti, C., Bouzari, N., Agadi, A., & Cockerell, C. J. (2009). Malignant skin neoplasms. *Medical Clinics*, *93*(6), 1241-1264.
183. Rivers, J. K., Copley, M. R., Svoboda, R., & Rigel, D. S. (2018). Non-invasive gene expression testing to rule out melanoma. *Skin therapy letter*, *23*(5), 1-4.
184. Ruiz-Maldonado, R. (2004). Measuring congenital melanocytic nevi. *Pediatric dermatology*, *21*(2), 178-179.
185. Sainz-Gaspar, L., Sánchez-Bernal, J., Noguera-Morel, L., Hernández-Martín, A., Colmenero, I., & Torrelo, A. (2020). Spitz Nevus and Other Spitzoid Tumors in Children—Part 1: Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Features. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, *111*(1), 7-19.
186. Salerni, G., Carrera, C., Lovatto, L., Puig-Butille, J. A., Badenas, C., Plana, E., ... & Malvehy, J. (2012). Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow-up”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *67*(1), e17-e27.
187. Salgado, C. M., Silver, R. B., Bauer, B. S., Basu, D., Schmitt, L., Khakoo, Y., & Reyes-Múgica, M. (2014). Skin of patients with large/giant congenital melanocytic nevi shows increased mast cells. *Pediatric and Developmental Pathology*, *17*(3), 198-203.
188. Sardana, K., Chakravarty, P., & Goel, K. (2014). Optimal management of common acquired melanocytic nevi (moles): current perspectives. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, *7*, 89-103
189. Schneider, S. L., Kohli, I., Hamzavi, I. H., Council, M. L., Rossi, A. M., & Ozog, D. M. (2019). Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: Applications and limitations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *80*(4), 1121-1131.

190. Sciolla, B., Cowell, L., Dambry, T., Guibert, B., & Delachartre, P. (2017). Segmentation of skin tumors in high-frequency 3-D ultrasound images. *Ultrasound in medicine & biology*, *43*(1), 227-238.
191. Sherman, M. E., Lorincz, A. T., Scott, D. R., Wacholder, S., Castle, P. E., Glass, A. G., ... & Schiffman, M. (2003). Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, *95*(1), 46-52.
192. Sinikumpu, S. (2018). Skin diseases and their association with systemic diseases in the northern Finland Birth Cohort 1966. *Acta Universitatis Ouluensis*. Tampere, Finland.
193. Slanina S., Bazhutova G., Pustynskiy I., Lubaev V., Yagubov A. (2004). *Survival of the cultured human tumor cells exposed to cryo-radiation treatment, 7-th International Conference of Anticancer Research, October 25-30. Corfu, Greece.*3680.
194. Sommer, L. L., Barcia, S. M., Clarke, L. E., & Helm, K. F. (2011). Persistent melanocytic nevi: a review and analysis of 205 cases. *Journal of cutaneous pathology*, *38*(6), 503-507.
195. Strazzula, L., Vedak, P., Hoang, M. P., Sober, A., Tsao, H., & Kroshinsky, D. (2014). The utility of re-excising mildly and moderately dysplastic nevi: a retrospective analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *71*(6), 1071-1076.
196. Takayama, H., Nagashima, Y., Hara, M., Takagi, H., Mori, M., Merlino, G., & Nakazato, Y. (2001). Immunohistochemical detection of the c-met proto-oncogene product in the congenital melanocytic nevus of an infant with neurocutaneous melanosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *44*(3), 538-540.
197. Viana, A. C. L., Gontijo, B., & Bittencourt, F. V. (2013). Giant congenital melanocytic nevus. *Anais brasileiros de dermatologia*, *88*(6), 863-878.
198. Walter, F. M., Morris, H. C., Humphrys, E., Hall, P. N., Prevost, A. T., Burrows, N., ... & Emery, J. D. (2012). Effect of adding a diagnostic aid to best

practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: randomised controlled trial. *Bmj*, 345.

199. Wang, H., Zhang, L., Yang, L., Liu, C., Zhang, Q., & Zhang, L. (2017). Targeting macrophage anti-tumor activity to suppress melanoma progression. *Oncotarget*, 8(11), 18486-18496.

200. Wang, W., Zhao, J., Short, M., & Zeng, H. (2015). Real-time in vivo cancer diagnosis using raman spectroscopy. *Journal of biophotonics*, 8(7), 527-545.

201. Wang, X., Montoyo-Pujol, Y. G., Bermudez, S., Corpas, G., Martin, A., Almazan, F., ... & López-Nevot, M. A. (2021). Serum Cytokine Profiles of Melanoma Patients and Their Association with Tumor Progression and Metastasis. *Journal of Oncology*, 2021.

202. Was, H., Cichon, T., Smolarczyk, R., Lackowska, B., Mazur-Bialy, A., Mazur, M., ... & Jozkowicz, A. (2020). Effect of Heme Oxygenase-1 on Melanoma Development in Mice—Role of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *Antioxidants*, 9(12), 1223, 1-21.

203. Watt, A. J., Kotsis, S. V., & Chung, K. C. (2004). Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plastic and reconstructive surgery*, 113(7), 1968-1974.

204. Winkelmann, R. R., Yoo, J., Tucker, N., White, R., & Rigel, D. S. (2014). Assessment of a diagnostic predictive probability model provided by a multispectral digital skin lesion analysis device for melanoma and other high-risk pigmented lesions and its impact on biopsy decisions. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 7(12), 16-18.

205. Witt, C., & Krenzel, S. (2010). Clinical and epidemiological aspects of subtypes of melanocytic nevi (Flat nevi, Miescher nevi, Unna nevi). *Dermatology online journal*, 16(1).

206. Wong, J. R., Harris, J. K., Rodriguez-Galindo, C., & Johnson, K. J. (2013). Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States: 1973–2009. *Pediatrics*, 131(5), 846-854.

207. Wu, D., Wang, M., Wang, X., Yin, N., Song, T., Li, H., ... & Zhao, Z. (2011). Lack of BRAFV600E mutations in giant congenital melanocytic nevi in a chinese population. *The American journal of dermatopathology*, 33(4), 341-344.
208. Yoshimura, T., Galligan, C., Takahashi, M., Chen, K., Liu, M., Tessarollo, L., & Wang, J. M. (2014). Non-myeloid cells are major contributors to innate immune responses via production of monocyte chemoattractant protein-1/CCL2. *Frontiers in immunology*, 4, 1-6.
209. Zalaudek, I., Longo, C., Ricci, C., Albertini, G., & Argenziano, G. (2012). Classifying melanocytic nevi. In *Nevogenesis* (pp. 25-41). Springer, Berlin, Heidelberg.
210. Zhao, J., Lui, H., Kalia, S., & Zeng, H. (2015). Real-time Raman spectroscopy for automatic in vivo skin cancer detection: an independent validation. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 407(27), 8373-8379.

Додатки**Додаток А****НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. **Пасічник О.В.**, Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є. (2021). Порівняльний аналіз структури шкіри експериментальних тварин при різних видах енергетичного впливу. *Хірургія дитячого віку*. 4(73), 13-23. <https://doi.org/10.15574/PS.2021.73.13>
2. **Пасічник О.В.**, Коноплицький В.С., Коробко Є.Ю., Салій Д.Ю., Тарахта А.О. (2021). Піогенна гранульома в дітей (огляд літератури та дані власних досліджень). *Хірургія дитячого віку*. 1(70), 45-54. <https://doi.org/10.15574/PS.2021.70.45>
3. **Пасічник О.В.**, Коноплицький В.С., Мотигін В.В., Коробко Ю.Є., Тертишина О.В. (2021). Просторове обґрунтування лінійних параметрів біоптату в гістологічному дослідженні пігментних новоутворень шкіри у дітей . *Хірургія дитячого віку*. 2(71), 6-13. <https://doi.org/10.15574/PS.2021.71.6>
4. **Пасічник О.В.**, Коноплицький В.С., Мотигін В.В., Коробко Ю.Є. (2020). Методика визначення ступеня радикалізму видалення пігментних невусів шкіри у дітей . *Хірургія дитячого віку*. 4(69), 57-63. <https://doi.org/10.15574/PS.2020.69.57>
5. **Пасічник О.В.**, Коноплицький В.С., Калінчук О.О., Коноплицький Д.В., Блажко С.С. (2020). Деякі питання хірургічної тактики в лікуванні пігментних невусів у дітей. *Art of Medicine*. Т3(15), 98 – 105. <https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.98>
6. **Пасічник О.В.**, Коноплицький В.С., Калінчук О.О., Коноплицький Д.В., Шавлюк Р.В. (2020). Застосування методу балонної дермотензії в лікуванні уроджених гігантських пігментних невусів у дітей. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я.Ковальчука*. 1(89), 142 –147. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.1.10752>

7. **Пасічник О.В.,** Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є. (2021). Просторове математичне обґрунтування форми та параметрів операційної рани під час хірургічного висічення меланоцитарних новоутворень шкіри у дитячому віці. *Вісник стоматології*. 2(115) Т40, 94-99. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-40-2.17>
8. Патент України на винахід №121938 Україна UA МПК А61В 17/04 (2006.1). Спосіб ушивання післяопераційних ран з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини / Коноплицький В.С., Пасічник О.В., Шавлюк Р.В., Дмитрієв Д.В., Калінчук О.О., Коноплицький Д.В., Залецький Б.В.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - №а2019 02336; заявл. 11.03.2019; опуб. 10.08.2020; Бюл.№15.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

9. **Пасічник О.В.,** Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є. (2020). Методика ушивання післяопераційних ран у дітей з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини. *Наукове періодичне видання «Медичний форум»*. 21(21), 22-26
10. **Пасічник О.В.,** Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є., Салій Д.Ю. (2021). Вушні доважки у дітей (огляд літератури та власні спостереження) *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 28 лютого, 34 -38.
11. **Пасічник О.В.,** Коноплицький В.С. (2021). The degree of radicalism in the removal of pigmented nevi in children. *Innovative Approaches to Ensuring the Quality of Education, Scientific Research and Technological Processes, Series of monographs Faculty of Architecture, Civil Engineering and Applied Arts Katowice School of Technology Monograph*. 43, 1130 – 1135.
12. **Пасічник О.В.** (2020). Выбор хирургической тактики в лечении пигментного невуса у детей. *World Medicine Journal*. 1(1), 295-306.
13. **Пасічник О.В.,** Коноплицький В.С. (2021). Radicalism of the operating field in the removal of pigmented nevi in children. *Journal of social sciences, nursing, public*

health and education. 1, 55-61.

14. Авторське право на твір за заявкою с202102988 від 13 травня 2021 р. та свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 104985 від 31 травня 2021 р. Коноплицький В.С., Пасічник О.В., Коноплицький Д.В., Коробко Ю.Є. / Методика визначення радикалізму видалення пігментних невусів у дітей.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

- Інновації в медицині: «Історія, сучасний стан та перспективи розвитку надання високоспеціалізованої медичної допомоги дітям області» (17 січня 2020 року). Житомир, Україна – усна доповідь.
- at the 4th international Conference on Anesthesiologists and Surgeon held during (26 березня 2021 року), Massachusetts General Hospital, USA – постерна доповідь.
- III Конгрес Української академії педіатричних спеціальностей «PRIME Pediatrics 2021», Перша міжнародна фахова школа для дитячих лікарів хірургічних спеціальностей «Практична дитяча хірургія» (4-5 червня 2021 року), Київ, Україна – усна доповідь.
- 1-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Охматдитівські читання» (23-24 вересня 2021 р), Київ, Україна – постерна доповідь.
- XI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (12-13 листопада 2021 р), Вінниця, Україна – публікація.
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої хірургії» (18-20 листопада 2021р.), Львів, Україна – постерна доповідь.

Додаток Б
АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ

Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
 ТОВ «Медичний центр імені академіка
 Юрія Прокоповича Спіженка»
 Одаренко С.П.

«Ож задоволено»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

У практичну роботу відділення хірургії ТОВ «Медичний центр імені академіка Юрія Прокоповича Спіженка» взято матеріали публікацій: «Методика ушивання післяопераційних ран у дітей з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини.» // наукове періодичне видання «Медичний форум», #21(21) 2020. С.22-26. (автори Пасічник О.В., Коноплицький В.С.). Выбор хирургической тактики в лечении пигментного невуса у детей //World Medicine Journal. №1(1)2020. С.295-306.(автор Пасічник О.В.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії: завідувач хірургічного відділення Калінчука Олександра Олександровича.

Членів комісії: Ковальчука Максима Васильовича,
 Задорожнього Богдана Ігоровича

повідчуємо, що матеріали публікацій: «Методика ушивання післяопераційних ран у дітей з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини.» // наукове періодичне видання «Медичний форум», #21(21) 2020. С.22-26. (автори Пасічник О.В., Коноплицький В.С.). Выбор хирургической тактики в лечении пигментного невуса у детей //World Medicine Journal. №1(1)2020. С.295-306.(автор Пасічник О.В.) використовуються під час проведення ушивання післяопераційних ран у дітей з метою покращення результатів лікування.

Завідувач відділенням:

Лікарі хірурги:

Handwritten signatures in blue ink.

Калінчук О.О.

Ковальчука М.В.

Задорожній Б.І.

Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ»

Бурда О. П.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

У практичну роботу клінічного відділення ендоскопічно-операційного відділення КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» матеріалів публікації: «Методика ушивання післяопераційних ран у дітей з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини.» // наукове періодичне видання «Медичний форум». #21(21) 2020. С.22-26. (автори Коноплицький В.С., Пасічник О.В.). Выбор хирургической тактики в лечении пигментного невуса у детей //World Medicine Journal. №1(1)2020. С.295-306.(Коноплицький В.С., Пасічник О.В.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії: завідувачий ендоскопічно-операційного відділення КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», к. мед. н., Дворакевич Андрій Орестович.

Членів комісії: Содома Олег Володимирович,
Малованний Богдан Ярославович

посвідчуємо, що матеріалів публікації: «Методика ушивання післяопераційних ран у дітей з різною товщиною підшкірно-жирової клітковини.» // наукове періодичне видання «Медичний форум». #21(21) 2020. С.22-26. (автори Коноплицький В.С., Пасічник О.В.). Выбор хирургической тактики в лечении пигментного невуса у детей //World Medicine Journal. №1(1)2020. С.295-306. (Коноплицький В.С., Пасічник О.В.) використовуються з метою покращення результатів лікування.

Завідувач відділення:  Дворакевич А. О.

Лікарі дитячі хірурги: _____

БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 та лікувальної роботи
 Полтавський державний медичний
 університет
 д. мед. н. професор Ксьонз І.В.


И. Ксьонз
 «31» *листопада* 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Методика визначення ступеня радикалізму видалення пігментних невусів шкіри у дітей».

Автор: Пасічник Олег Вадимович, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Актуальність досліджень: Підвищення радикалізму оперативного втручання при видаленні пігментних новоутворень полягає не тільки у достатньому відступі від видимих меж пухлини, але й в адекватному об'ємі видаленої підшкірно-жирової клітковини, судин та фасцій, які мають свої певні анатомо-топографічні особливості.

Пропозиція для впровадження: При визначенні чинників математичної моделі обчислення параметрів операційної рани радикального видалення пігментних невусів враховувався той факт, що в переважній більшості клінічних випадків контур патологічного утворення наближається до овалу, тому контур розрізу шкіри, з урахуванням відповідних відступів від пухлини, наближається до форми еліпсу. Площа еліпсу дорівнює добутку довжин великої та малої напіввісей на число π і розраховується за формулою $S = \pi \times a \times b$, де a – довжина більшої напіввісі еліпсу; b – довжина меншої напіввісі еліпсу; число π дорівнює величині 3,1415. Виходячи з цього, в основу моделі обчислення площинних параметрів

операційної рани покладено співвідношення розмірів видалених тканин у формі еліпсів на рівні шкіри та на рівні глибокої фасції з урахуванням товщини гіподерми. Для більш спрощеного сприйняття логіки розрахунку, форму операційного простору пропонується розглядати у вигляді конусу. Геометрично розрахункова модель є у вигляді трикутника, вершина якого дорівнює 25° , і який представляє собою перевернутий на 180° аналог ККОД. Враховуючи параметри чинників операційної рани, визначаємо більший діаметр еліпсу на рівні фасції за формулою: $a1 = a \frac{h1+h}{h}$ – більша довжина напіввісі еліпсу на рівні фасції. Менший діаметр еліпсу на рівні фасції визначаємо за формулою: $b1 = b \frac{h1+h}{h}$ – менша довжина напіввісі еліпсу на рівні фасції. Висота огляду операційної рани визначалась за формулою: $h = \frac{b}{\tan \frac{\alpha}{2}}$. Адаптуючи формули (2) та (3) до формули (1) із урахуванням показника висоти огляду за формулою (4) отримуємо розрахункову формулу площі (S) рани на рівні фасції у вигляді наступного розрахунку: $s = \pi \times \frac{a1 \times b1}{4}$. Вносячи індивідуальні лінійні показники конкретного новоутворення у формулу (5), яку інтегрували в універсальну програму для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel, швидко та точно отримуємо необхідні розрахункові показники під час виконання радикального оперативного втручання з видалення пігментних невусів шкіри, зважаючи на їх різну локалізацію. Використання запропонованої розрахункової моделі в лікуванні 120 хворих з пігментними невусами за період 2018–2020 рр. дозволило уникнути рецидивного перебігу патології в усіх випадках.

Це свідчить про те, що запропонована методика визначення радикалізму видалення пігментних невусів шкіри шляхом математичного обчислення співвідношень площ видалених тканин на рівні шкіри та на рівні апоневрозу з урахуванням товщини гіподерми в різних ділянках тіла дозволяє чітко розраховувати індивідуальні параметри операційної рани.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова.

Джерело інформації:

1. Методика визначення ступеня радикалізму видалення пігментних невусів у дітей / В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, В.В. Мотигін, Ю.С. Коробко // Хірургія дитячого віку. Науково-практичний спеціалізований журнал #4(69) 2020. С.57-63

2. The degree of radicalism in the removal of pigmented nevi in children / Koнопlitskyi Viktor, Pasichnyk Oleh // Innovative Approaches to Ensuring the Quality of Education, Scientific Research and Technological Processes, Series of monographs Faculty of Architecture, Civil Engineering and Applied Arts Katowice School of Technology Monograph 43 2021. Page 1130 – 1135.

Ким і коли впроваджено: кафедра дитячої хірургії Полтавського державного медичного університету.

Протокол засідання кафедри № 2 від 21 травня
2021 р.

Завідувач кафедри дитячої
хірургії з травматологією та ортопедією
Полтавського медичного університету
к. мед. н., доцент Пелипенко О.В.

21 » травня 2021 р.
[Підпис]

Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
 КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради
 Сторожук С. М.

« 01 » 09 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

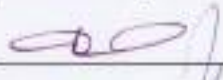
У практичну роботу хірургічного відділення КНП «Міської дитячої лікарні» Чернівецької міської ради матеріалів публікації: «Застосування методу балонної дермотензії в лікуванні уроджених гігантських пігментних невусів у дітей» // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я.Ковальчука. 1(89)/2020. С. 142 –147.(автори Коноплицький В.С., Пасічник О.В.) «Деякі питання хірургічної тактики в лікуванні пігментних невусів у дітей» // Art of Medicine. 2020. Т.3. (15). С. 98 – 105. (автори Коноплицький В.С., Пасічник О.В.)

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії: завідувач хірургічного відділенням Хома М. В.

Членів комісії: Микитинський Є. М., Унгурян А.М.


посвідчуємо, що матеріали публікацій: «Застосування методу балонної дермотензії в лікуванні уроджених гігантських пігментних невусів у дітей» // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я.Ковальчука. 1(89)/2020. С. 142 – 147.(автори Коноплицький В.С., Пасічник О.В.) «Деякі питання хірургічної тактики в лікуванні пігментних невусів у дітей» // Art of Medicine. 2020. Т.3. (15). С. 98 – 105. (автори Коноплицький В.С., Пасічник О.В.) використовуються з метою покращення результатів лікування.

Завідувач відділенням:  Хома М. В.

Лікарі дитячі хірурги:  Микитинський Є.М.

Унгурян А.М.

Б5


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КП
 «Волинське обласне територіальне
 медичне об'єднання захисту материнства і дитинства»
 Горавська І. І. 

« 11 » 10 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

У практичну роботу клінічного відділення дитячої хірургії КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» матеріалів публікації: Застосування методу балонної дермотензії в лікуванні уроджених гігантських пігментних невусів у дітей/ В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, О.О. Калінчук та ін. // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я.Ковальчука. 1(89)/2020. С. 142 –147. Деякі питання хірургічної тактики в лікуванні пігментних невусів у дітей / В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, О.О. Калінчук та ін. // Art of Medicine. 2020. Т.3. (15). С. 98 – 105.

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії: завідувач відділенням дитячої хірургії КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» Селюк Володимир Семенович.

Членів комісії: Мартинюк Т. В., Мартинюк В. Ф.

посвідчуємо, що матеріалів публікації: Застосування методу балонної дермотензії в лікуванні уроджених гігантських пігментних невусів у дітей/ В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, О.О. Калінчук та ін. // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я.Ковальчука. 1(89)/2020. С. 142 –147. Деякі питання хірургічної тактики в лікуванні пігментних невусів у дітей / В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, О.О. Калінчук та ін. // Art of Medicine. 2020.

Т.З. (15). С. 98 – 105. використовуються під час проведення лікування дітей з вродженими гігантськими невусами з метою покращення результатів.

Завідувач відділення:  Селюк В. С.
Лікарі дитячі хірурги:  Мартинюк Т. В.
 Мартинюк В. Ф.

Б6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Житомирська
обласна дитяча клінічна лікарня»

Юрій ДОВГОПОЛІЙ

11.10.2022

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

У практичну роботу хірургічного відділення №1 КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» матеріалів публікації: *Методологія раціонального хірургічного видалення пігментних новоутворень шкіри у дітей / В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, Ю.Є. Коробко // Південноукраїнський медичний науковий журнал. #30 вересня 2021. С. 49 -55. Просторове математичне обґрунтування форми та параметрів операційної рани під час хірургічного висічення меланоцитарних новоутворень шкіри у дитячому віці / В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, Ю.Є. Коробко // Науково-практичний журнал. Вісник стоматології. №2(115) Т40 2021.*

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії: завідувач хірургічним відділенням №1 КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Русак Петро Степанович.

Членів комісії: Волошин Юрій Любомирович, Зінкевич Олександр Васильович.


посвідчуємо, що матеріалів публікації: *Методологія раціонального хірургічного видалення пігментних новоутворень шкіри у дітей / В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, Ю.Є. Коробко // Південноукраїнський медичний науковий журнал. #30 вересня 2021. С. 49 -55. Просторове математичне обґрунтування форми та параметрів операційної рани під час хірургічного висічення меланоцитарних новоутворень шкіри у дитячому віці / В.С. Коноплицький, О.В. Пасічник, Ю.Є. Коробко // Науково-практичний журнал. Вісник стоматології. №2(115) Т40 2021.* використовуються під час


проведення лікування дітей з вродженими гігантськими невусами з метою покращення результатів.

Завідувач відділення: _____

 Русак П.С.

Лікарі дитячі хірурги: _____

 Волошин Ю.Л.

 Зінкевич О.В.

Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти

з науково-педагогічної та лікувальної роботи

Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова

проф. Василь ПОГОРЛИЙ



3 * 03 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Методологія раціонального хірургічного видалення пігментних новоутворень шкіри у дітей».

Автор: Олег ПАСІЧНИК, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Актуальність досліджень: покращити якість життя дітей з пігментними новоутвореннями шкіри в післяопераційному періоді шляхом оптимізації методик оперативного лікування пігментних новоутворень у дітей.

Пропозиція для впровадження: Облімовуючий розріз навколо пігментного невуса виконується до рівня базальної мембрани епідермісу (локалізації меланоцитів, які знаходяться в базальному шарі) глибиною до 1,0 мм. Про достатню глибину розрізу свідчить поява "кров'янистої роси", так як безпосередньо сам епідерміс не містить кровоносних судин, а його харчування відбувається за рахунок дерми через базальну мембрану.

В подальшому, починаючи від одного з кутів біоптату, який підіймається затискачем дотори, у напрямку до зовнішніх (латеральних) країв рани під постійним натягом медіальної частини об'єкту лезом скальпеля, під нахилом $\approx 30^\circ$. Під постійною тракцією дотори об'єкту який підлягає видаленню (біоптату), враховуючи природну хвилястодібну складчастість профілю базальної мембрани, продовжують виділення повношарового клаптя згідно до наміченого шляху розрізу, нижче рівня базальної мембрани, із підкірно-жирової клітковини. Кут леза скальпеля по відношенню до рівня шкіри зберігає нахил $\approx 30^\circ$. На заключному етапі оперативного втручання, повношарове пасмо-біоптат висікається одним блоком, обов'язково разом із підкірно-жировим прошарком безпосередньо до рівня поверхневої фасції.

Оцінка якості життя пацієнтів з ПНШ відбувалась за модифікованою психометричною шкалою вимушеного вибору оцінок – шкала Р. Лейкерта (R. Likert scale, 1932), яка використовується при медико-соціологічних дослідженнях за необхідності вимірювання думки респондентів про ступінь своєї згоди/незгоди або відношення їх до проблеми. Для високої правдивості відповідей в групу дослідження були включені пацієнти ретроспективного (n=50) у яких механічне видалення новоутворень відбувалось традиційними методами та проспективного (n=50), у яких висічення проводилось шляхом запропонованого способу, періодів віком від 10 до 18 років та їх батьків, що давало змогу повністю осмислити поставлені перед ними завдання.

При визначення ефективності проведеного лікування, як головного фактору впливу на результат якості життя пацієнтів, нами проведено обчислення середніх сумарних величин параметрів ствердження по кожній групі порівняння. Проведений порівняльний аналіз середніх сумарних величин параметрів ствердження у пацієнтів з пігментними невусами шкіри через 1 рік після проведеного хірургічного лікування засвідчив їх

переважання у дітей проспективної групи над чинниками якості життя в ретроспективній групі, відповідно $4,74 \pm 0,07$ балів проти $4,04 \pm 0,12$ балів, ($p < 0,05$).

Проведена порівняльна оцінка впливу методології лікування на якість життя пацієнтів з пігментними невусами шкіри шляхом анкетування динаміки його різних аспектів, свідчить, що вроджені пігментні невуси свідомо розцінюються дітьми та їхніми батьками не тільки в якості певного косметичного дефекту, але і як важливий чинник психічного благополуччя та соціальної адаптації, що завдячуючи хірургічному лікуванню мають швидку тенденцію до нормалізації вже до кінця 1-го року після оперативного втручання. Кількість проаналізованих анкет статистично достовірно свідчить про переваги запропонованої методології хірургічного лікування пігментних новоутворень перед традиційним способом оперативного втручання, а саме покращення якості життя пацієнтів в 1,17 рази або на 14,5%.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Джерело інформації:

1. Пасічник, О. В., Коноплицький, В. С., Коробко, Ю. Є. (2021). Методологія раціонального хірургічного видалення пігментних новоутворень шкіри у дітей. *Підприємницький медичний науковий журнал*, 30(30), 49-54.

2. Пасічник, О. В., Коноплицький, В. С., & Коробко, Ю. Є. (2021). Просторове математичне обґрунтування форми та параметрів операційної рами під час хірургічного висічення меланоцитарних новоутворень шкіри в дитячому віці. *Вісник стоматології*, 115(2), 94-99.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Термін впровадження: вересень-2021 року – січень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес - у матеріали лекцій та практичних занять з оперативної хірургії та клінічної анатомії.

Протокол засідання кафедри № 3 від 12 березня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри оперативної хірургії
та клінічної анатомії Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

 Володимир ПІВТОРАК

Б8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
проф. Василь ПОГОРІЛИЙ



03 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Просторове математичне обґрунтування форми та параметрів операційної рани під час хірургічного висічення меланоцитарних новоутворень шкіри в дитячому віці».

Автор: Олег ПАСІЧНИК, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Актуальність досліджень: покращити якість оперативного лікування дітей з пігментними новоутвореннями шкіри.

Пропозиція для впровадження:

Важливими критеріями оцінки достатності хірургічного доступу та свободи оперування є кути операційної дії. Достатню ширину доступу визначає класичний кут операційної дії, який утворений двома лініями, що проходять через зовнішні краї доступу та з'єднуються над поверхнею шкіри під кутом, який становить $\geq 25^\circ$ та є оптимальним для виконання оперативного лікування.

При визначенні чинників математичної моделі обчислення параметрів операційної рани для радикального видалення пігментних невусів враховувався той факт, що в переважній більшості клінічних випадків контур патологічного утворення наближається до овалу, тому контур розрізу шкіри, з урахуванням відповідних відступів від пухлини, наближається до форми еліпсу. Площа еліпсу дорівнює добутку довжин великої та малої напіввісей на число π і розраховується за формулою: $S = \pi \times a \times b$, де a – довжина більшої напіввісі еліпсу; b – довжина меншої напіввісі еліпсу; число π дорівнює величині 3,1415.

Виходячи із цього, в основу моделі обчислення площинних параметрів операційної рани покладено співвідношення розміри видаляємих тканин у формі еліпсів на рівні шкіри та на рівні глибокої фасції з урахуванням товщини гіподерми. Для більш спрощеного

сприйняття логіки розрахунку, форму операційного простору пропонується розглядати у вигляді конусу.

Геометрично розрахункова модель представлена у вигляді трикутника, вершина якого дорівнює 25° .

Враховуючи параметри чинників операційної рани, визначаєм більший діаметр

еліпсу на рівні фасції за формулою $a_1 = a \frac{h_1 + h}{h}$ – більша довжина напіввісі еліпсу на

рівні фасції. Меньший діаметр еліпсу на рівні фасції визначаєм за формулою $b_1 = b \frac{h_1 + h}{h}$ –

менша довжина напіввісі еліпсу на рівні фасції. Висота огляду (обзору) операційної рани

визначалась за формулою $h = \frac{b}{\operatorname{tg} \frac{\alpha}{2}}$. Після розрахунку вищевисказаних величин можна

визначити площі (S) рани на рівні фасції у вигляді: $S = \pi \times \frac{a_1 \times b_1}{4}$.

Оптимальне проведення інтраопераційного забору біопсійного матеріалу передбачає повне висічення пухливи разом із зоною безпеки навколо клінічних меж об'єкту настільки глибоко, настільки це необхідно, по можливості одним блоком.

Для визначення повноти видалення утворення використовують заочайне гістологічне дослідження біоптату в процесі якого патоморфолог препарує операційний матеріал паралельними розрізами, а із отриманих вирізок в подальшому виготовляють тонкі зрізи для мікроскопії. При чому, чим більше зрізів, тим більше імовірність виявлення субклінічних ознак пухливи. Однак, навіть при виготовленні великої кількості препаратів, залишається вірогідність діагностичних прогалин, особливо в периферійних відділах біоптату, за рахунок існування "сліпих" проміжків, що не підлягають мікроскопічному обстеженню.

При циліндричному профілі країв операційної рани, а відповідно і профілю об'єкту біоптату, існують "проблемні" ділянки при дослідженні країв резекції, особливо в базальних та периферійних відділах пухливи. Натомість, при конусовидному профілі операційної рани, площа верхнього еліпсу співпадає з площею видалюваного пігментного об'єкту як і при циліндричному профілі, а площа нижнього еліпсу операційної рани на рівні поверхневої фасції є більшою за рахунок збільшення об'єму базальних та бокових сегментів біоптату при виконанні розрізу під гострим кутом до поверхні шкіри.

Для визначення загальної площі поверхні операційного матеріалу нами розроблена розрахункова просторова геометрична модель біоптату у вигляді усіченого еліптичного

конусу з наступними параметрами a – більший діаметр еліпсу на рівні шкіри; b – менший діаметр еліпсу на рівні шкіри; h – висота огляду операційного об'єкту; h_1 – висота біоптату; α – кут огляду.

Для розрахунку загальної площі дослідження біоптату необхідно провести обчислення площ бокових стінок та основи для двох конусів. Враховуючи величини a, b, h, a_1, b_1, h_1 потрібно провести розрахунок площі бокових стінок та основ двох конусів (еліптичний конус №1 має основу на рівні шкіри – S , еліптичний конус №2 має основу на рівні фасції – S) необхідно розрахунок:

$$S_{\text{заг}} = S_{\text{бок}} + S_{\text{осн}}; \quad S_{\text{заг.1}} = S_{\text{бок.1}} + S_{\text{осн.1}};$$

$$S_{\text{бок}} = a \cdot \sqrt{\left(\frac{b}{2}\right)^2 + h^2} \cdot E\left[\frac{h}{a} \cdot \sqrt{\frac{\left(\frac{a}{2}\right)^2 - \left(\frac{b}{2}\right)^2}{\left(\frac{b}{2}\right)^2 + h^2}}; \frac{\pi}{2}\right]; \quad S_{\text{бок.1}} = a_1 \cdot \sqrt{\left(\frac{b_1}{2}\right)^2 + (h+h_1)^2} \cdot E\left[\frac{(h+h_1)}{a_1} \cdot \sqrt{\frac{\left(\frac{a_1}{2}\right)^2 - \left(\frac{b_1}{2}\right)^2}{\left(\frac{b_1}{2}\right)^2 + (h+h_1)^2}}; \frac{\pi}{2}\right];$$

$$S_{\text{осн}} = \pi \cdot \frac{a \cdot b}{4}; \quad S_{\text{осн.1}} = \pi \cdot \frac{a_1 \cdot b_1}{4};$$

При обчисленні площ конусів враховували $E\left(\frac{\pi}{2}\right)$ – еліптичний інтеграл 2 роду.

Маючи площі конусів №1 та №2, шляхом визначення різниці між ними, визначаємо площу основи та стінок усіченого конуса (площу поверхні біоптату), при цьому площа бокової поверхні усіченого еліптичного конуса визначається за формулою:

$$S_{\text{ст.бок}} = S_{\text{бок.1}} - S_{\text{бок}};$$

Таким чином, було визначено, що величина площі операційного матеріалу у формі усіченого еліптичного конуса в 1,26 рази або на 20,76% більше ніж його аналог циліндричної форми.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова.

Джерело інформації:

1. Пасічник, О. В., Коноплицький, В. С., & Коробко, Ю. Є. (2021). Просторове математичне обґрунтування форми та параметрів операційної рани під час хірургічного висічення меланоцитарних новоутворень шкіри в дитячому віці. *Вісник стоматології*, 115(2), 94-99.

2. Пасічник, О. В., Коноплицький, В. С., Коробко, Ю. Є. (2021). Методологія раціонального хірургічного видалення пігментних новоутворень шкіри у дітей. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*, 30(30), 49-54.

Ким і коли впроваджено: кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Протокол засідання кафедри № 11 від 10.03 2022 р.

Завідувач кафедри променевої діагностики,
променевої терапії та онкології,
професор закладу вищої освіти
Вінницького національного
медичного університету ім. М. І. Пирогова



Олександр КОСТЮК
«11» 03 2022 р.

Б9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор КНП «ВОДКЛ ВОР»

Доц. Мобилівська О.А.

« 21 »

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

У практичну роботу клінічного відділення онкогематології КНП «ВОДКЛ ВОР» матеріалів публікації: Pasichnyk, O. V., Konoplitskyi, V. S., Fedus, V. P., & Sasiuk, A. I. (2022). Методика мікроскопічно контрольованої безрецидивної хірургії пігментних новоутворень шкіри в дітей. *PAEDIATRIC SURGERY. UKRAINE*, (1 (74)), 5-13. (автори Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Федусь В.П., Сасюк А.І.). Pasichnyk, O. V., Konoplitskyi, V. S., & Korobko, Y. Y. (2021). Порівняльний аналіз структури шкіри експериментальних тварин при різних видах енергетичного впливу. *PAEDIATRIC SURGERY. UKRAINE*, (4 (73)), 13-23. (Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії: завідувачка відділенням онкогематології КНП «ВОДКЛ ВОР» Присяжнюк Олена Олександрівна

Членів комісії: Блажко С.С.

Коноплицький Д.В.

посвідчуємо, що матеріалів публікації: Pasichnyk, O. V., Konoplitskyi, V. S., Fedus, V. P., & Sasiuk, A. I. (2022). Методика мікроскопічно контрольованої безрецидивної хірургії пігментних новоутворень шкіри в дітей. *PAEDIATRIC SURGERY. UKRAINE*, (1 (74)), 5-13. (автори Пасічник О.В., Коноплицький В.С., ФЕДУСЬ В.П., Сасюк А.І.), Pasichnyk, O. V., Konoplitskyi, V. S., & Korobko, Y. Y. (2021). Порівняльний аналіз структури шкіри експериментальних тварин при різних видах енергетичного впливу. *PAEDIATRIC SURGERY. UKRAINE*,

(4 (73)), 13-23. (Пасічник О.В., Коноплицький В.С., Коробко Ю.С)
використовуються з метою покращення результатів лікування.

Завідувач відділення: _____ Присяжнюк О.О.

Лікарі дитячі хірурги: Блажко С.С. _____

Коноплицький Д.В. _____