

© Болюх Б.А., Болюх Д.Б., Петрук В.Г., Кватернюк С.М.

УДК: 535.361.2; 681.784.8

**Болюх Б.А.<sup>1</sup>, Болюх Д.Б.<sup>1</sup>, Петрук В.Г.<sup>2</sup>, Кватернюк С.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), <sup>2</sup>Вінницький національний технічний університет, кафедра екології та екологічної безпеки (вул. Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця, Україна, 21021).

## НЕІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА МЕЛАНОЦИТАРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ДИФУЗНОГО ВІДБИВАННЯ

**Резюме.** Гіперінсоляція та підвищена концентрація хімічних речовин в атмосфері спричиняють поступове збільшення захворюваності на злоякісні захворювання шкіри, в тому числі на меланому. На шкірі кожної здорової людини в нормі існують десятки доброякісних пігментних утворень. Окремі пігментні невуси мають високий ризик до злоякісного переродження. Значну проблему в онкодерматології становить диференційна діагностика пігментних невусів та злоякісної меланоми. Головна особливість злоякісної меланоми полягає у надзвичайно злоякісному перебігу, тому інвазивні методи діагностики сприяють дисемінації пухлини. Розроблено неінвазивний спектрофотометричний діагностичний пристрій, який дозволяє на основі вимірювань спектрів дифузного відбивання світлових хвиль здійснювати диференційну діагностику доброякісних та злоякісних пігментних новоутворень шкіри.

**Ключові слова:** дифузне відбивання, спектрофотометрія, меланоцитарні пухлини шкіри.

### Вступ

Із меланопродуруючих та епітеліальних клітин у людини виникають пухлини шкіри. Меланома частіше локалізується в шкірі (до 90%). Клінічно важко визначити на ранніх стадіях наявність злоякісної пухлини та диференціювати таке новоутворення від доброякісних невусів.

Для неінвазивного дослідження пухлин шкіри традиційно використовується візуальний огляд новоутворення, визначаються візуальні ознаки за системою ABCDE та проводиться спеціальна дерматоскопія. Але навіть використання сучасних дерматоскопів, методика діагностики пухлин значною мірою суб'єктивна. Точність диференційної діагностики ранньої стадії меланоми та невусів невелика і залежить від досконалості засобів діагностики та досвіду лікаря-онколога.

В останні десятиліття створені нові оптичні методи та пристрої для диференційної діагностики онкопатології шкіри. У роботі [Garcia-Urbe et al., 2011] досліджуються оптичні властивості пігментних патологічних процесів шкіри з використанням спектрофотометрії дифузного відбивання при падінні зондуючого випромінювання під кутом до досліджуваної поверхні шкіри (OIDRS) у діапазоні 455-765 нм. Спектральні характеристики нормальної шкіри та різних типів пухлин

мають відмінності, що пояснюються різним вмістом гемоглобіну, не однаковим насиченням киснем цих біотканин і пов'язане з метаболічними відхиленням та розсіяним кровопостачанням поверхневих біотканин при онкозахворюваннях [Petruk et al., 2012].

Недоліком вказаних пристроїв є те, що вони не дозволяють однозначно визначити нормальні властивості шкіри та діагностувати її певні захворювання, оскільки розкид спектральних значень коефіцієнта дифузного відбивання гемоглобіну, меланіну та інших біотканин перекривається при різних видах патології.

Для спектрофотометричних досліджень нормальної (неушкодженої) шкіри та її пухлин нами розроблено інформаційно-вимірювальний прилад "Multima-Onco" зі спеціальною діагностичною програмою для визначення спектрів дифузного відбивання з поверхні шкіри (рис. 1). Методика діагностування повністю неінвазивна, безпечна та безболісна.

Метою нашого дослідження було використати створений апарат "Мультима Онко" та комп'ютерної програми в клінічній практиці, довести доцільність використання його для неінвазивної діагностики меланоцитарних захворювань шкіри та їх диференційної діагностики.

### Матеріали та методи

Будова приладу "Multima-Onco". Пристрій складається із джерела монохроматичного випромінювання (1), двох фотометричних зондів (2 та 3) з ідентичними параметрами. У якості оптичного первинного перетворювача застосовується інтегрувальна сфера за способом Тейлора. У вхідних отворах фотометричних зондів розташовані кварцеві лінзи (8 і 9) з відповідними оптичними параметрами. Приймачі випромінювання з'єднані з реєструвальною апаратурою. До складу приладу входять з'єднані між собою мікроконтролер (12) та персональний комп'ютер (13) зі спеціалізованим програмним забезпеченням (14) [Петрук та ін., 2005].

Статистична обробка результатів мультиспектральних вимірювань коефіцієнтів дифузного відбивання шкіри проводиться в декілька етапів.

Перший етап статистичного дослідження полягав у розробці плану та програми спектрофотометричного дослідження шкіри або патологічного процесу. На другому етапі здійснювалось статистичне спостереження (збір матеріалів для їх подальшої обробки). На цьому етапі у якості обліково-статистичного документа, що є джерелом всієї накопичувальної інформації в процесі дослідження, була формалізована індивідуальна карта обстеження хворого.

Основу третього етапу статистичного дослідження складало статистичне групування, обробка матеріалів та їх аналіз. Для статистичної обробки результатів використано пакет прикладних програм STATISTICA 6. Аналіз відповідності виду розподілу ознакам закону нормального розподілу проводився за критеріями Колмогорова-Смірнова, Лїлїєфорса та Шапіро-Уїлка.

Нами були використані узагальнені "коробкові" графіки на основі клінічних матеріалів, отриманих під час спеціального обстеження пацієнтів Вінницького клінічного обласного онкологічного диспансера.

На початку спостережень спектрів дифузного відбивання нормальних та патологічних біотканин дослідження виконувалось у діапазоні від 450 до 1050 нм. Було визначено, що в здоровій шкірі найменш виражений коефіцієнт відбивання елементів крові спостерігається

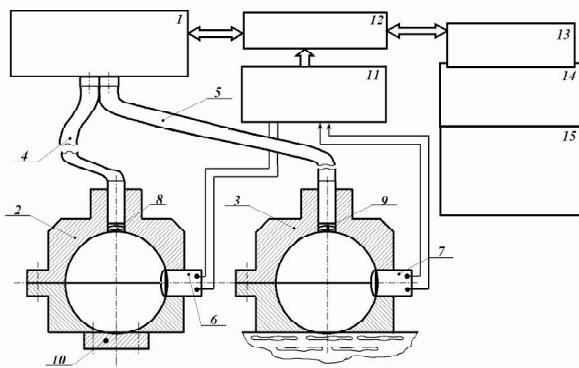


Рис. 1. Схема приладу Multima-Onco для вимірювання спектрів дифузного відбивання біотканин.

на хвилі світла 870 нм, і коефіцієнт відбивання меланїна гемоглобіном не перебивається. Це дало можливість найбільш точно вивчати характеристику меланїну та біотканин. Тому нами було обрано найбільш оптимальну довжину хвилі 870 нм спектру світла для дослідження меланїн-утворюючих тканин.

### Результати. Обговорення

*Методика проведення дослідження.* Фотометричний зонд-сенсор неінвазивно прикладався до інтактної шкіри або пухлини. Проводився запис спектра світла дифузного відбивання. Вимірні спектри дифузного відбивання заносились у банк даних комп'ютера. Обробка спектрів дифузного відбивання та їх порівняння з нормою проводились за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення.

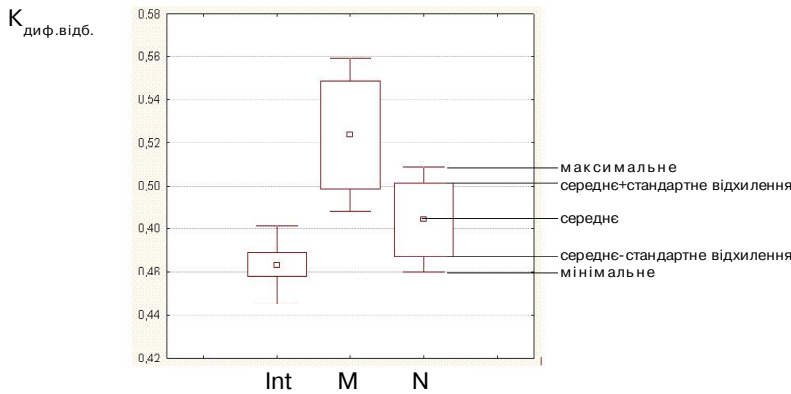
Діагностична програма працює таким чином, що при збільшенні виборки нормальних показників шкіри та гістологічно підтверджених меланом і невусів, відбувається автоматична корекція програми і точність отриманих результатів підвищується.

Окрема "коробка" характеризує властивості біотканини на окремій визначеній довжині хвилі спектрального діапазону. В центрі "коробки" вказане середньоарифметичне значення дифузного відбивання на вибірці. Межі "коробки" відповідають середньо-квадратичному відхиленню. Вертикальні розміри "коробки" відповідають максимальному та мінімальному значенню коефіцієнта дифузного відбивання на заданій довжині хвилі і характеризують спектральні властивості біотканин. Розмір коробки від мінімального до максимального значення характеристики біотканини визначається як "розкид" величини. Різниця розмірів висоти коробки при різних патологічних процесах коливається. Саме різниця розкидів висоти на вісі дифузного відбивання характеризує властивості патологічного процесу та особливості захворювання шкіри.

При запису спектру світла через кожні 10 нм фіксується послідовно наступна "коробка" хвилі поряд з коробками сусідніх хвиль в один ряд і тому їх сума має вигляд суцільної лінії.

Серед спектрофотометричних показників першим ми визначали коефіцієнт дифузного відбивання (табл. 1). У подальшому відображались показники відбивання світла при СФМ, які згруповані в таблиці у вигляді трьох окремих колонок за змістом дослідження: колонка меланоми, колонка невуса та колонка інтактної шкіри. Ці колонки позначені символами Fm (СФМ цифрові дані меланоми); Fn (СФМ цифрові дані невуса) та Fint (СФМ цифрові дані інтактної шкіри здорових людей або для носіїв пухлинного процесу).

У першому рядку таблиці 1 визначаються максимальні значення процесу відбивання кожного об'єкту (Max. M, N або Int). В другому рядку визначаються мінімальні значення процесу відбивання від кожного об'єкту (Min. M, N або Int). В третьому рядку визначаються середньо-



**Рис. 2.** Діаграма розмаху коефіцієнту дифузного відбивання від неушкодженої шкіри здорових реципієнтів (Int), ділянки пухлини меланоми (M) та ділянки доброякісного невуса (N) на довжині хвилі світла 870 нм.

**Таблиця 1.** Відображення цифрових даних СФМ дослідження.

max M	0,579753791084429	max N	0,678721995919374	max Int	0,79468008499941
min M	0,255404313849334	min N	0,502677873762382	min Int	0,54502114227659
сер M	0,456475994418373	сер N	0,56856937675651	сер Int	0,635652768588456
СКВ M	0,0524921089396702	СКВ N	0,0275582302426644	СКВ Int	0,0378142207570529

арифметичні значення відбивання від кожного об'єкта: меланоми, невуса та інтактної шкіри - (Сер. M, N або Int). В нижньому рядку визначається середньо-квадратичне відхилення відбивання (СКВ M, N або Int).

Отримані результати досліджень кожного обстеженого об'єкта представлені на двох загальних коробкових графіках (рис. 3 та 4). Перший із них представлений, як графік статистичного аналізу (далі ГСА), а другий - як графік нечіткої логіки (далі ГНЛ).

Перший графік статистичного аналізу СФМ досліджень (рис. 3) являє собою загальноновизнаний графік з горизонтальною та вертикальною вісями. На горизонтальній вісі відображається коефіцієнт дифузного відбивання (далі КДВ) об'єкта. На цій вісі знаходяться основи узагальнених графіків неушкодженої шкіри, меланоми та невуса. Показники КДВ відображались в цифрових



**Рис. 3.** Перший коробковий графік - "Статистичний аналіз".  
**Примітки:** M - графік меланоми, N - графік невуса, Int - графік інтактної шкіри, C - індивідуальний графік.

одинацях від 0 (на початку горизонтальної вісі зліва) до 100 (в кінці цієї ж вісі справа). Такі визначення в одиницях співпадають з відсотковим визначенням на горизонтальній вісі.

На вертикальній вісі відображається функція приналежності нечіткої логіки (далі ФПНЛ) і позначається вона часткою одиниці вимірювань від 0 до одиниці. На кожному графіку статистичного аналізу в процесі дослідження по черзі визначені три узагальнених окремих коробкових графіки у вигляді квадратиків на вертикальних лініях: меланоми (M), невуса (N) та інтактної шкіри (Int).

Кожний випадок СФМ вимірювань окремого об'єкта зображувався на загальному графіку статистичного аналізу у вигляді окремої лінії (C), як "індивідуальний графік", який мав вигляд горизонтальної лінії, розташовувався завжди над горизонтальною віссю, проходив паралельно цій вісі і перетинався з узагальненими гра-

фіками меланоми, невуса та інтактної шкіри. Починаючи від лінії ФПНЛ, індивідуальний графік розташовувався вище та паралельно вісі КДВ і перетинав загальні графіки інтактної шкіри, меланоми та невуса, відображаючи свої властивості, та проводячи диференціацію меланоми з невусом.

Другий загальний коробковий графік СФМ досліджень представлений як графік нечіткої логіки (рис. 4). В цьому графіку теж є дві вісі - горизонтальна та вертикальна. На вертикальній вісі загального графіка відображена функція приналежності нечіткої логіки (надалі ФПНЛ). На цій вісі показники відрозумувались від 0 (на початку нижньої вісі) до 1 (одиниці) вгору. Поділ лінії вертикальної вісі проведено в сотих частках цифрової одиниці.

На дисплеї монітора графік нечіткої логіки визначається трьома окремими узагальненими графіками меланоми (M), невуса (N) та інтактної шкіри (Int) (рис. 4). Кожний із цих трьох узагальнених графіків біотканин (M, N та Int) теж створений на основі математичних даних, отриманих від профільних хворих, досліджених на доклінічному періоді. На екрані монітора цей графік має вигляд трьох високих колоколів, розташованих в певній послідовності.

Серед трьох узагальнених графіків перший зліва дає загальну спектральну характеристику меланоми і тому у верхній частині позначається літерою "M" (рис. 4). СФМ характеристика меланоми на спектрофотограмі має вигляд двох дуг у вигляді колокола. Початкова точка графіка меланоми на лінії горизонтальної вісі знаходилась на 35 одиниці, кінцева точка була на 60 одиниці, складаючи приблизно 25% (60-25=25 одиниць) довжини всієї лінії горизонтальної вісі.

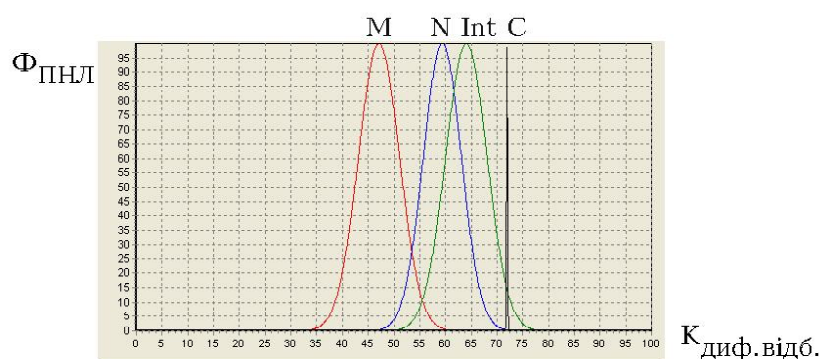


Рис. 4. Другий коробковий графік - "Аналіз нечіткої логіки".

Примітки: "M" - узагальнений графік меланому; "N" - узагальнений графік невуса; "Int" - узагальнений графік інтактної шкіри; "C" - індивідуальний графік меланому або невуса - вертикальна лінія.

Таблиця 2. Висновок статистичного аналізу.

Rm	3,402462218454137	Rn	0,300968304510189	R.int.	0,4070238113906
----	-------------------	----	-------------------	--------	-----------------

Примітка. Ризики малігнізації представлені у відсотках.

Другим серед узагальнених графіків спектрофотометричних досліджень (рис. 4) знаходиться графік невусів з вершиною "N". Графік невуса теж має вигляд витягнутої кривої лінії на вертикальній вісі. На моніторі комп'ютера він висвітлюється коробковим графіком у вигляді колокола, аналогічно графіку меланому. На горизонтальній вісі відображався КДВ, який вимірювався в цифрових одиницях від 0 до 100. Початкова точка лінії загального графіка невуса на горизонтальній вісі починалась на 47 одиниці, завершувалась на 72 одиниці і ця відстань дорівнювала 25 одиницям довжини горизонтальної вісі. Тобто розкид значень дифузного відбивання СФМ властивостей невуса шкіри дорівнював 25% всієї довжини горизонтальної вісі. Зовні весь графік "N" схожий з графіком "M", тільки він по горизонтальній вісі зміщений вліво від графіка "M" на 12 одиниць (12%) між точками середніх значень КДВ.

Спектрофотометричний показник неушкодженої шкіри в II коробковому графіку (аналіз нечіткої логіки) на горизонтальній вісі коефіцієнту відбивання починався на 50-й одиниці вісі та піднімався догори повздовж вісі функції приналежності від нульової позначки, у вигляді кривої лінії. Лінія постійно відхилялась в сторону позначки 100, утворюючи фігуру (Int) у вигляді колокола. Піднявшись до верхнього рівня значення (до одиниці), лінія утворила точку середньоквадратичного значення КДВ не uszkodженої шкіри. Точка середніх значень КДВ неушкодженої шкіри здорових людей знаходиться на 75 одиниці від нульової позначки (рис. 4). Після утворення точки середнього значення КДВ лінія значень дифузного відбивання спускалась донизу і створила нову криву лінію, яка поступово відхилялась від точки середнього рівня КДФ в сторону нижньої вісі. Внизу лінія середніх значень дифузного відбивання інтактної шкіри з'єдналась з горизонтальною віссю на рівні 80 одиниць. Таким чином, відстань від початку се-

редніх значень КДВ на горизонтальній лінії коефіцієнтів до закінчення та з'єднання з віссю коефіцієнтів складала приблизно 30 одиниць величини горизонтальної лінії, або 30%.

Так виглядає коробковий графік значень КДВ, створений на основі суми графіків СФМ характеристик не uszkodженої шкіри, невуса та меланому людей європоїдної раси (в основному слов'янської).

СФМ характеристика дослідження окремого хворого відображалась на фоні трьох узагальнених графіків у вигляді індивідуального графіка і має вигляд вертикальної лінії, основа якого лежить на горизонтальній вісі (КДВ) в межах границь розкиду ДВ, визначених для окремого виду патології (рис. 5).

Останній завжди починався на нижній горизонтальній вісі КДВ і піднімався догори до верхньої горизонтальної лінії КДВ загального графіка у вигляді точки "C". Індивідуальний графік рідко локалізувався по центру узагальненого графіка меланому або невуса. В переважній більшості ця лінія зміщувалась вправо або вліво до крайніх меж основи розкиду значень ДВ. Індивідуальний графік патологічного процесу завжди перетинався з лінією узагальненого графіка меланому або невуса, іноді, проходячи по центру узагальненого графіка пухлини, і з'єднувався з точкою середніх значень КДВ меланому або невуса. Вертикальність напрямку індивідуального графіка ніколи не порушувалась.

Поряд з відображенням СФМ властивостей обстежених об'єктів дослідження у вигляді коробкових графіків за програмою проводиться друкування висновку для хворого з відображенням ризику малігнізації пухлини та ознак невуса у кожному випадку захворювання на меланому або невус у відсотковому обчисленні (табл. 2).

У представленій таблиці 2 в розділі Rm визначено в процентах ризик малігнізації пухлини досліджуваного хворого. У розділі Rn визначаються спектрофотометричні ознаки невуса обстеженого хворого. В розділі R.int. представлені спектрофотометричні параметри інтактної шкіри досліджуваного хворого з новоутворенням.

За програмою в кожному окремому випадку досліджень на хворого з меланомою або невусом заводиться індивідуальна карта обстежень на паперових носіях і поряд із загальною інформацією про хворого друкуються до видачі на руки хворому цифрові дані СФМ дослідження з КДВ (табл. 1), висновок статистичного аналізу (рис. 4) з відображенням ймовірності наявності меланому у відсотках та ризик малігнізації невуса (табл. 2).

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Спектрофотометричний метод обстеження хворих за допомогою апарату "Multima-onco", оснований на аналізі дифузного відбивання світла на хвилі 870 нм, дає можливість визначити основні спектрофотометричні властивості шкіри людини та меланоцитарних новоутворень на ній.

2. Створена для апарату спеціальна програма дає можливість точно відобразити спектрофотометричний стан нормальної шкіри та наявність пухлинного процесу, що супроводжуються визначенням стану гемог-

лобіну, меланіну та інших процесів в біотканинах.

3. Перші клінічні випробування нового апарату спектрофотометрії променя, відбитого від новоутворень шкіри, підтвердили можливість його використання для диференційної діагностики невусів та меланоми шкіри.

Розроблений апарат "Мультима онко" та програма обстежень підлягають подальшому удосконаленню, а методика дослідження пухлинних процесів шкіри в клініці потребує подальшої розробки та впровадження в клінічну практику поряд з існуючими методами досліджень таких захворювань.

## Список літератури

- Розробка нових принципів діагностики стану нормальних і патологічних біотканей за спектрами дифузного відбивання (теоретичні і практичні дослідження) / В. Г. Петрук, С. М. Кватернюк, Г. О. Черноволик [та ін.] // Пріоритети наукової співпраці ДФФД і БРФФД: Матеріали спільних конкурсних проєктів. - 2005 К.: ДІА, 007. - С.35 - 47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21361657>
- In-vivo characterization of optical properties of pigmented skin lesions including melanoma using oblique incidence diffuse reflectance spectrometry / Garcia-Urbe, E. B. Smith, J. Zou [et al.] // Journal of Biomedical Optics. - 2011 (February). - Vol. 16 (2). - [Електронний ресурс] Режим доступу
- Research of the spectral diffuse reflectance of melanoma in vivo Proc. SPIE 8698 / V. G. Petruk, D. B. Bolyuh, S. M. Kvatemyuk [et al.] // Optical Fibers and Their Applications. - 2012, 86980F (January 11, 2013); [Електронний ресурс] Режим доступу : doi:10.1117/12.2019730

**Болюх Б.А., Болюх Д.Б., Петрук В.Г., Кватернюк С.М.**

### НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДИФFUЗНОГО ОТРАЖЕНИЯ

**Резюме.** Гиперинсоляция и повышенная концентрация химических веществ в атмосфере вызывают постепенное увеличение заболеваемости злокачественными заболеваниями кожи, в том числе и меланомой. На коже каждого здорового человека в норме существуют десятки доброкачественных пигментных образований. Отдельные пигментные невусы имеют высокий риск к злокачественному перерождению. Значительную проблему в онкодерматологии представляет дифференциальная диагностика пигментных невусов и злокачественной меланомы. Главная особенность злокачественной меланомы заключается в чрезвычайно злокачественном течении, поэтому инвазивные методы диагностики способствуют диссеминации опухоли. Разработано неинвазивное спектрофотометрическое диагностическое устройство, которое позволяет на основе измерений спектра диффузного отражения световых волн осуществлять дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи.

**Ключевые слова:** диффузное отражение, спектрофотометрия, меланоцитарные опухоли кожи.

**Boliukh B.A., Boliukh D.B., Petruk V.G., Kvaternuk S.M.**

### NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF MELANOCYTIC SKIN DISEASES BY DIFFUSE REFLECTION SPECTROPHOTOMETRY METHOD

**Summary.** Environmental hyperinsolation and high concentration of chemical agents result in increasing incidence of malignant skin disease, including melanoma. The skin of every healthy person normally has dozens of benign pigmented nevi. Some pigment nevi has high risk to malignant transformation. The significant onkodermatologic problem is differential diagnosis of pigment nevi and malignant melanoma. Main feature of malignant melanoma is high malignancy, because invasive diagnostic methods conduct to tumor dissemination. Developed noninvasive spectrophotometric diagnostic device that allows on the basis of measurements of the spectrum of diffuse reflection of light waves carry out differential diagnosis of benign and malignant pigmented skin lesions.

**Key words:** diffuse reflection, spectrophotometry, melanocytic skin tumors.

Стаття надійшла до редакції 14.11.2014 р.

Болюх Борис Афанасійович - д. мед. н., професор кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 444-60-16

Болюх Дмитро Борисович - к. мед. н., асистент кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету імені Пирогова; +38 067 986-16-87

Петрук Василь Григорович - д. тех. н., професор, завідувач кафедри екології та екологічної безпеки Вінницького національного технічного університету; +38 068 81-86-847

Кватернюк Сергій Михайлович - к. тех. н., асистент кафедри екології та екологічної безпеки Вінницького національного технічного університету; +38 096 827-34-69