

# СОДЕРЖАНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ПРЕДИСЛОВИЕ.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>СОКРАЩЕНИЯ .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>1. ЛЕНТИГИНОЗ.....</b>   | <b>10</b> |
| Эфелиды.....  | 10        |
| Простое лентиго.....  | 10        |
| Актиническое лентиго (пигментный ранний актинический кератоз, солнечное лентиго).....       | 12        |
| Чернильное лентиго.....   | 17        |
| Крупноклеточная акантома.....   | 17        |
| Меланотические пятна.....   | 18        |
| PUVA-лентиго.....   | 21        |
| Невус Беккера.....  | 23        |
| Пятна «кофе с молоком».....   | 24        |
| Литература.....   | 28        |
| <b>2. КОЖНЫЙ МЕЛАНОЦИТОЗ .....</b>  | <b>30</b> |
| Невус Оты и невус Ито.....  | 30        |
| Монгольское пятно.....  | 32        |
| Невус Сана и невус Хори.....  | 32        |
| Голубой невус.....  | 34        |
| Гистологические варианты голубого невуса.....   | 38        |
| Комбинированный голубой невус.....  | 38        |
| Смешанный голубой невус.....  | 38        |
| Беспигментный голубой невус.....  | 38        |
| Десмопластический (склерозирующий) голубой невус.....                                       | 38        |
| Голубой невус с атипичными клетками.....  | 44        |
| Эпителиоидный голубой невус (пигментные эпителиоидные меланоцитомы).....                    | 44        |
| Клеточный голубой невус.....  | 49        |
| Варианты клеточного голубого невуса.....  | 66        |
| Беспигментный клеточный голубой невус.....  | 66        |
| Бляшковидный голубой невус.....   | 70        |
| Атипичный клеточный голубой невус.....  | 72        |
| Меланома типа голубого невуса (злокачественный голубой невус).....                          | 76        |
| Глубоко пенетрирующий невус.....  | 83        |
| Кожная гамартома из клеток нервного гребня.....   | 84        |
| Литература.....   | 94        |
| <b>3. ПРИОБРЕТЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ.....</b>  | <b>98</b> |
| Обычный приобретенный меланоцитарный невус.....   | 98        |
| Гистологические особенности меланоцитов в обычных приобретенных меланоцитарных невусах..... | 98        |
| Варианты меланоцитарного невуса.....  | 100       |

|   |            |
|---|------------|
| Меланоцитарный невус Унны .....   | 100        |
| Меланоцитарный невус Мишера .....   | 100        |
| Меланоцитарный невус Мейерсона .....  | 102        |
| Меланоцитарный кокардный невус .....  | 102        |
| Меланоцитарный пятнистый невус .....  | 103        |
| Инvertированный меланоцитарный невус типа А (клональный невус) .....                          | 104        |
| «Старый» меланоцитарный невус .....   | 104        |
| Баллоноклеточный меланоцитарный невус .....   | 107        |
| Нейротизированный меланоцитарный невус .....  | 107        |
| Меланоцитарный невус с жировой метаплазией .....  | 107        |
| Меланоцитарный невус с псевдососудистыми пространствами .....                                 | 107        |
| Меланоцитарный невус с фигурами митозов в дерме .....   | 108        |
| Травмированный меланоцитарный невус .....   | 108        |
| Комбинированные меланоцитарные невусы .....   | 109        |
| Галоневус .....   | 133        |
| Невусы у беременных .....   | 147        |
| Рецидивирующие/персистирующие невусы .....  | 148        |
| Невусы особой локализации .....   | 157        |
| Акральный меланоцитарный невус .....  | 166        |
| Генитальный невус .....   | 169        |
| Литература .....  | 179        |
| <b>4. НЕВУСЫ ШПИЦ .....</b>   | <b>184</b> |
| Введение .....  | 184        |
| Интраэпидермальный/пограничный невус Шпиц .....   | 185        |
| Смешанный невус Шпиц .....  | 185        |
| Внутридермальный невус Шпиц .....   | 199        |
| Варианты невуса Шпиц .....  | 209        |
| Пигментный веретенклеточный невус Рида .....  | 209        |
| Атипичный пигментный веретенклеточный невус Рида .....  | 210        |
| Невус Шпиц с диспластическими признаками (невус Spark) .....                                  | 210        |
| Десмопластический невус Шпиц .....  | 218        |
| Ангиоматоидный невус Шпиц .....   | 222        |
| Гиалинизирующий невус Шпиц .....  | 225        |
| Невус Шпиц с галореакцией .....   | 225        |
| Полипвидный невус Шпиц .....  | 230        |
| Плексиформный невус Шпиц .....  | 232        |
| Педжетоидный невус Шпиц .....   | 232        |
| Рецидивирующие/персистирующие невусы Шпиц .....   | 232        |
| Шпицоидные образования с утратой <i>BAP1</i> .....  | 240        |
| Невус Шпиц с мутациями <i>HRAS</i> .....  | 241        |
| Невус Шпиц с фузиями гена <i>ALK</i> .....  | 241        |
| Атипичные шпицоидные образования .....  | 242        |
| Достижения иммуногистохимических и молекулярных исследований атипичных образований Шпиц ..... | 251        |
| Литература .....  | 257        |
| <b>5. ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕВУСЫ .....</b>  | <b>261</b> |
| Диспластический меланоцитарный невус .....  | 261        |
| Диспластический невус как фактор риска и предшественник меланомы .....                        | 262        |
| Синдром диспластического невуса .....   | 263        |
| Варианты диспластического невуса .....  | 266        |

|  |            |
|--|------------|
| Диспластический (атипичный) невус у лиц среднего и пожилого возраста ..... | 266        |
| Диспластический невус с педжетоидным распространением меланоцитов .....    | 267        |
| Литература .....   | 290        |
| <b>6. ВРОЖДЕННЫЕ НЕВУСЫ .....</b>  | <b>292</b> |
| Врожденный меланоцитарный невус .....                                      | 292        |
| Меланома, ассоциированная с врожденным меланоцитарным невусом .....        | 294        |
| Врожденный невус с нейрофиброматозными признаками .....                    | 296        |
| Врожденный голубой невус .....   | 297        |
| Врожденный невус Шпиц .....  | 297        |
| Врожденный невус с признаками дисплазии .....                              | 297        |
| Пролиферативные узелки во врожденных невусах .....                         | 297        |
| Литература .....   | 320        |
| <b>7. МЕЛАНОМА .....</b>   | <b>323</b> |
| Введение .....   | 323        |
| Факторы риска .....  | 323        |
| Гистологические характеристики меланомы в заключении патоморфолога .....   | 325        |
| Толщина по Бреслоу .....   | 325        |
| Уровень по Кларку .....  | 326        |
| Радиальная и вертикальная фазы роста .....                                 | 326        |
| Фигуры митозов .....   | 326        |
| Изъязвление .....  | 327        |
| Регрессия .....  | 327        |
| Лимфососудистая инвазия .....  | 327        |
| Периневральная инвазия .....   | 328        |
| Микроскопические сателлиты .....   | 328        |
| Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль .....                                   | 328        |
| Классификация (подтипы меланомы) .....                                     | 328        |
| Злокачественное лентиго .....  | 329        |
| Поверхностно распространяющаяся меланома .....                             | 331        |
| Акральная лентигинозная меланома .....                                     | 376        |
| Узловая меланома .....   | 385        |
| Десмопластическая меланома .....   | 399        |
| Невоидная меланома .....   | 413        |
| Меланома слизистых оболочек (полости рта, вульвы и полового члена) .....   | 414        |
| Лентигинозная меланома .....   | 422        |
| Первичная дермальная меланома .....  | 427        |
| Кожные метастазы меланомы .....  | 427        |
| Меланома у детей .....   | 432        |
| Шлициодная меланома .....  | 433        |
| Меланоцитомы .....   | 437        |
| Меланома типа голубого невуса .....  | 437        |
| Сравнительная геномная гибридизация .....                                  | 445        |
| Флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i> .....                           | 445        |
| Литература .....   | 447        |

# 1. ЛЕНТИГИНОЗ

## ЭФЕЛИДЫ

### Клинические проявления

Эфелиды (веснушки) — часто встречающиеся, однотипно пигментированные множественные пятнышки (диаметром 1–5 мм), расположенные главным образом выше пояса. Эти пятнышки наиболее многочисленны на участках тела, подвергающихся воздействию солнца (лицо, плечи, верхняя часть спины). В холодное время года они обычно блекнут и уменьшаются. Эфелиды появляются в детстве и частично исчезают с возрастом. Их наличие тесно связано с особенностями пигментации организма, такими как светлая кожа и/или рыжие волосы. У лиц с темной кожей эфелиды встречаются крайне редко. Эфелиды могут наследоваться как аутосомно-доминантный признак, передаваясь из поколения в поколение. Высокая степень веснучатости может свидетельствовать о повышенной склонности к развитию меланомы. В отличие от солнечного лентигиноза эфелиды не столь сильно связаны с возрастом [1–4]. Наблюдается сильная связь между вариантами гена, кодирующего рецептор меланокортина 1 (MCR1R), и эфелидами в детстве. Это позволяет считать *MCR1* основным геном, ответственным за развитие эфелидов [5].

### Гистопатология

Структура эпидермиса не изменена. Базальные клетки в пораженных участках в большей степени пигментированы меланином по сравнению с окружающей кожей. Характерна четкая граница между измененными и нормальными участками. Содержание меланоцитов в эпидермисе обычное, иногда уменьшенное, однако меланосомы в этих клетках крупнее по сравнению с окружающими участками и иногда микроскопически они имеют вид темных крупных интрацитоплазматических гранул (макромеланосомы). Придатковые структуры кожи не изменены. При электронной микроскопии в меланоцитах определяются крупные сферические зернистые меланосомы в отличие от полосовидных эллипсоидных форм в нормальной коже [3, 6, 7] (рис. 1.1).

### Дифференциальный диагноз

Клинический дифференциальный диагноз эфелидов включает простое лентигинозное и пятна «кофе с молоком». Диагноз пятен «кофе с молоком» основан на обнаружении гигантских меланосом и небольшом увеличении количества меланоцитов. При простом лентигинозе (подробное описание см. ниже) наблюдаются удлиненные эпидермальные гребни с гиперпигментацией ба-

зальных кератиноцитов (некоторые авторы также говорят о небольшом увеличении количества меланоцитов) (см. рис. 1.1).

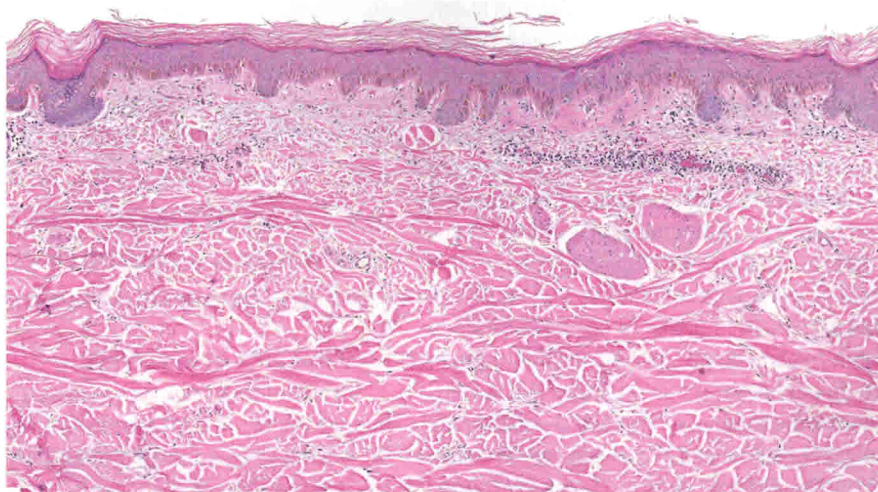
## ПРОСТОЕ ЛЕНТИГО

### Клинические проявления

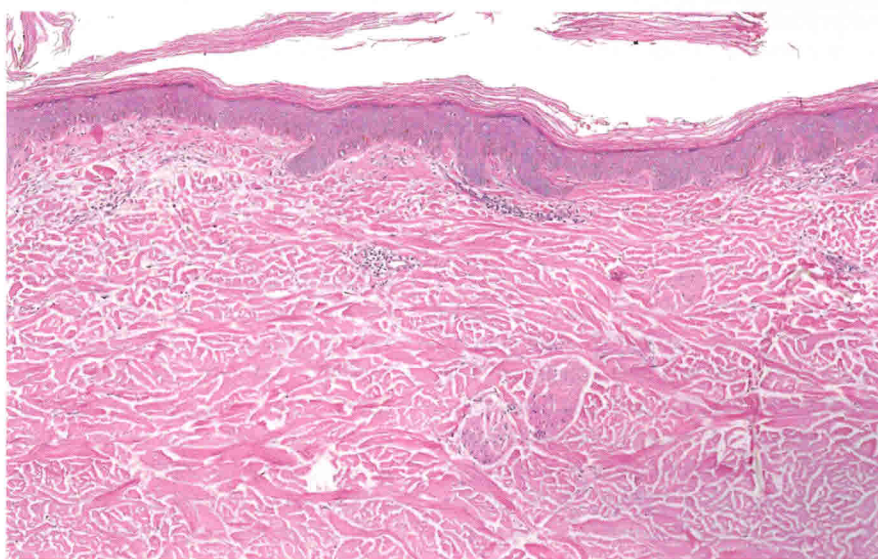
Простое лентигинозное — весьма распространенное доброкачественное пигментное образование, которое встречается на любой части тела преимущественно у молодых лиц, хотя может возникать в любом возрасте. Обычно появляется в первые годы жизни и, как правило, не связано с воздействием солнечных лучей. Клинически это непальпируемые, относительно симметричные однородные гомогенные пятнышки от светло-коричневого до черного цвета на туловище, конечностях, наружных половых органах и слизистых оболочках. Размер их, как правило, менее 5 мм; на некоторых участках тела (таких, как ладони, подошвы, наружные половые органы, слизистые оболочки) они могут быть крупнее. Асимметрия или неровность контуров простому лентигинозу несвойственны. Простое лентигинозное может встречаться в виде как одиночного, так и множественных образований. Предполагается, что простое лентигинозное может эволюционировать в лентигинозное/пограничное (юнкциональное) меланоцитарное невус, когда меланоциты начинают пролиферировать и скапливаться в виде мелких гнезд на границе эпидермиса и дермы. С другой стороны, простое лентигинозное можно четко отличить от меланоцитарного невуса и солнечного лентигиноза по отсутствию мутаций в генах *BRAF*, *FGFR3* и *PIK3CA*. Эти результаты позволяют думать о том, что простое лентигинозное имеет определенную, хотя пока и неизвестную, генетическую основу, которая необязательно исключает предполагаемую последовательность лентигиноза–невуса [8].

В некоторых ситуациях множественные лентигинозные связаны с редкими генетическими нарушениями. К таковым относятся синдром LEOPARD (лентигиноз, изменения на ЭКГ, глазной гипертелоризм, стеноз легочной артерии, аномалии наружных половых органов, задержка роста и глухота), комплекс Карни (лентигиноз, миксома предсердия, миксома кожи и слизистых оболочек, невусы), синдром Пейтца—Егерса (лентигиноз полости рта и периоральной области, множественные полипы ЖКТ, висцеральные опухоли), пигментная ксеродерма (лентигиноз на открытых участках тела и множественный рак кожи), синдром Кронкхайта—Канады (лентигиноз слизистой оболочки щек, на лице, ладонях и подошвах, алопеция, дистрофия ногтей, полипы кишечника).

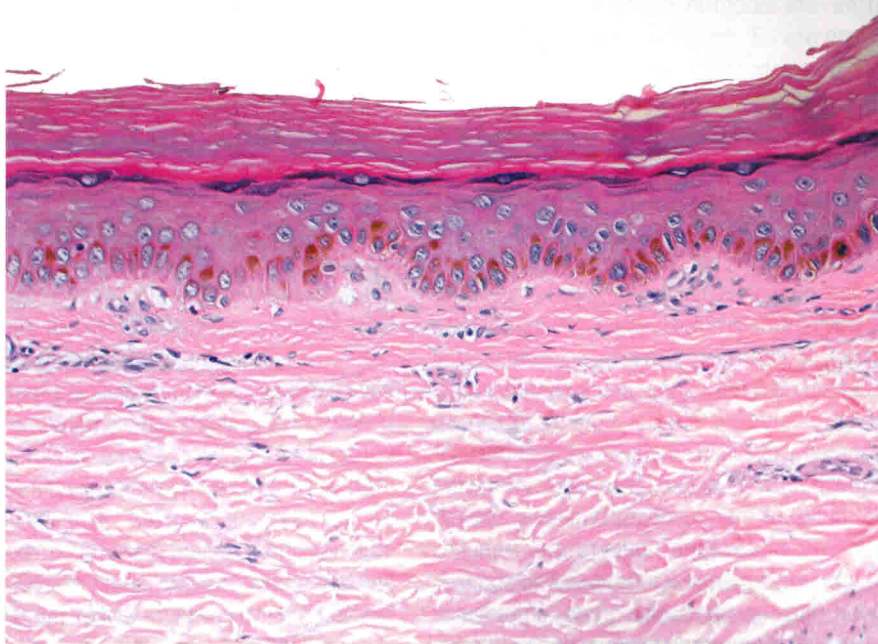
**a**



**b**



**c**



**РИС. 1.1.** Эфелиды. Обратите внимание на пигментированные базальные кератиноциты и уменьшенное количество меланоцитов в эпидермисе (a). При большом увеличении определяются меланоциты с редкими меланосомами (b). Обратите внимание на отсутствие меланоцитов (c)

## Гистопатология

При простом лентиге определяется небольшая вытянутость эпидермальных гребней с вариабельной гиперпигментацией базальных клеток. Эти удлиненные гребни либо истончены, либо имеют булавовидную форму. Некоторые авторы признают возможность увеличения в базальном слое количества единичных меланоцитов без клеточной атипии. В некоторых случаях определяются гигантские меланосомы, как при лентигинозе. В сосочковом слое дермы нередко наблюдается фиброз, но в отличие от дисплазии концентрическая и пластинчатая фиброплазия встречается редко. В сосочковом слое дермы возможна небольшая лимфогистиоцитарная инфильтрация с единичными меланофагами. Большинство простых лентиге стабильно, однако в некоторых развиваются пограничные гнезда, а меланоциты «спускаются» в сосочковый слой дермы. Таким образом, возможно сосуществование лентиге и пограничного невуса, что можно обозначить как лентигинозный пограничный невус («юнтиго») [9–11]. Учитывая столь явную способность к прогрессированию, некоторые авторы трактуют простое лентиге как эмбриональный пограничный меланоцитарный невус, при этом допускают, что такое деление произвольно (РИС. 1.2).

## Дифференциальный диагноз

Биоптаты простого лентиге часто берут с целью исключения меланомы *in situ*, особенно если образование расположено на голове или шее пожилого человека. В большинстве случаев этот дифференциальный диагноз не представляет сложности. Однако иногда при простом лентиге в базальном слое и выше определяются изолированные меланоциты. Такая картина встречается редко, но если образец небольшого размера и в нем невозможно полноценно оценить структуру образования, отличить простое лентиге от меланомы *in situ* проблематично. В простом лентиге, расположенном в специфических участках (область пупка, половые органы, подмышечные впадины), также может наблюдаться неравномерное распределение пигмента. Для того чтобы отличить простое лентиге от меланомы, важно тщательно анализировать цитологические характеристики клеток, поскольку меланоциты в данной ситуации не отличаются от тех, которые находятся в базальном слое эпидермиса. Они содержат маленькие ядрышки с компактным хроматином и небольшой объем цитоплазмы. В простом лентиге, подвергшемся травматизации, наблюдаются разрозненные меланоциты, расположенные выше базального слоя. На имевшую место травматизацию указывает паракератоз, спонгиоз, экстравазация эритроцитов, дискератоз кератиноцитов и меланиновый пигмент над супрабазальным слоем. Для меланомы *in situ* характерно присутствие меланоцитов с везикулярными ядрами и обильной цитоплазмой в сочетании с признаками воздействия солнечных лучей, педжетоидным распространением меланоцитов, неравномерным распределением меланина в эпидермисе и дерме, а также плотным лихеноидным воспалительным инфильтратом в поверхностном слое дермы

(в особенности непосредственно под участком с образованием). Ключевой диагностический признак меланомы *in situ* (особенно злокачественного лентиге) — распространение неопластических меланоцитов вниз вдоль эпителия ниже придатковых эпителиальных структур. При простом лентиге такого не бывает (см. РИС. 1.2).

## АКТИНИЧЕСКОЕ ЛЕНТИГО (пигментный ранний актинический кератоз, солнечное лентиге)

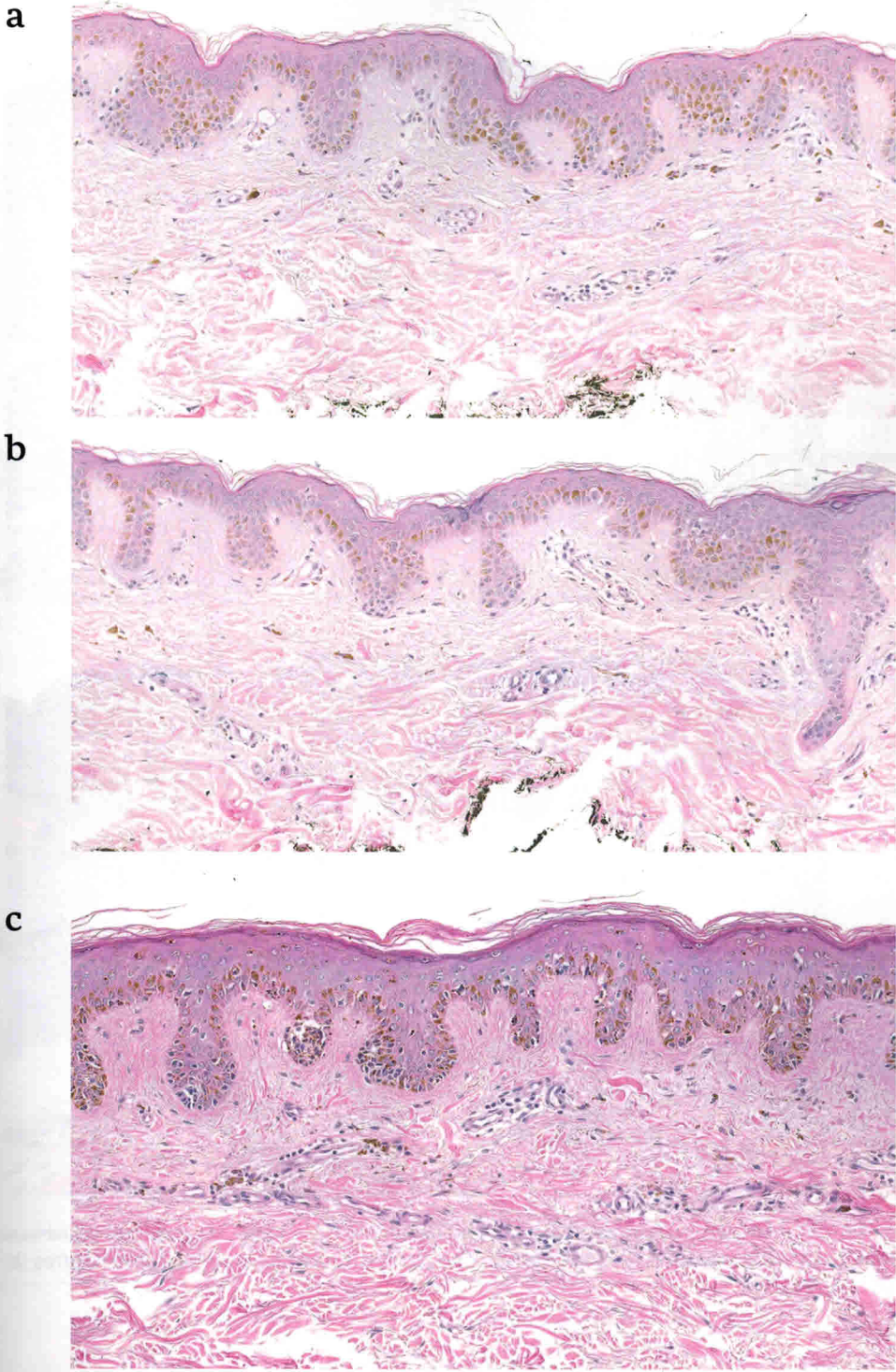
### Клинические проявления

Актинические лентиге — часто встречающиеся пятнистые гиперпигментированные образования размером от нескольких миллиметров до 1 см и более. Обычно это множественные образования, причем некоторые постепенно увеличиваются. Синонимы этой нозологической единицы — солнечное лентиге, печеночные пятна, возрастные пятна, солнечные пятна. Чаще всего появляются на лице, руках, тыле кистей и верхней части туловища. С возрастом частота актинического лентиге повышается: оно имеется у более чем у 90 % лиц со светлой кожей старше 50 лет. В настоящее время актиническое лентиге все чаще и чаще встречается в более молодом возрасте, возможно, вследствие частого пребывания на солнце и применения искусственных источников УФ-света. Клинически образования обычно небольшого размера, немного шелушатся, желтовато-коричневого цвета. Имеют вид пятен или уплощенных папул на загоревшей коже. Цвет может варьировать от желто-коричневого до черного. Многие образования в конечном итоге сливаются, образуя крупные пятна. Такие крупные солнечные лентиге соответствуют переходу в обычный актинический кератоз или себорейный кератоз и клинически могут имитировать меланому *in situ* [2, 12].

### Гистопатология

Для данных образований характерна вытянутость эпидермальных гребней и пролиферация пигментированных базалоидных клеток, образующих почки и тяжи (луковицеобразные). В эпидермисе отмечается гиперкератоз или компактный кератоз, что свидетельствует о нарушении созревания кератиноцитов. В некоторых случаях эпидермальные гребни образуют крупные пальцевидные выпячивания, создавая сетчатый рисунок. Следует отметить, что в коже лица гиперплазия эпидермальных гребней выражена меньше и даже почти отсутствует [13]. Возможно небольшое увеличение количества меланоцитов, которые не сливаются и не имеют признаков клеточной атипии. В редких случаях меланоциты обнаруживаются над базальным слоем. В поверхностном слое дермы определяются меланофаги (появляются на фоне выпадения пигмента). Всегда присутствует солнечный эластоз.

Солнечное лентиге может прогрессировать в обычный себорейный кератоз. В этом случае отмечается постепенное удлинение и переплетение эпидермальных гребней, а также роговые псевдокисты. На любом этапе перехода солнечного лентиге в себорейный

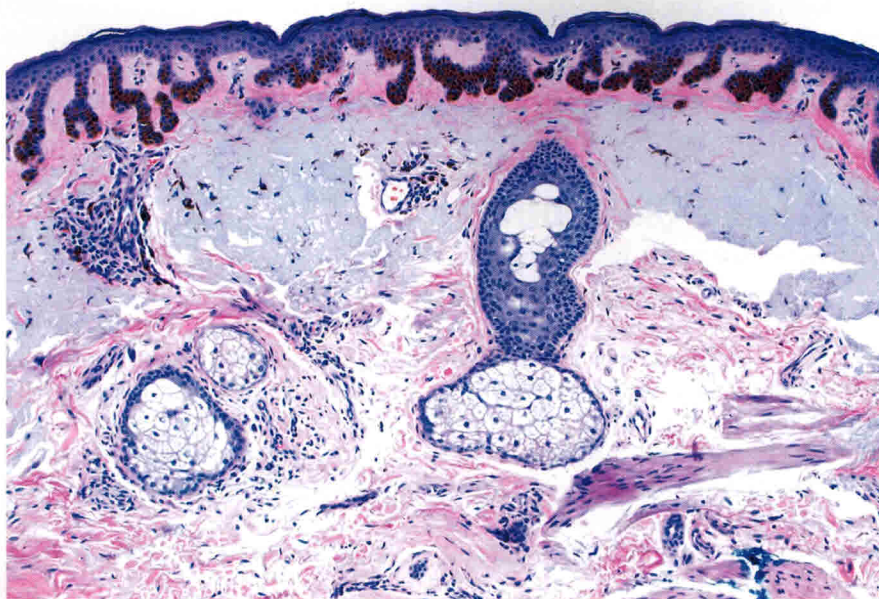


**РИС. 1.2.** Простое лентиго. Отмечаются удлинение эпидермальных гребней и пигментированные кератиноциты на фоне отсутствия признаков повреждения кожи от действия солнечных лучей (а). В эпидермисе количество пигмента варьирует, иногда оно очень велико (b). Ранняя стадия трансформации в пограничный невус («юнтиго») (с)

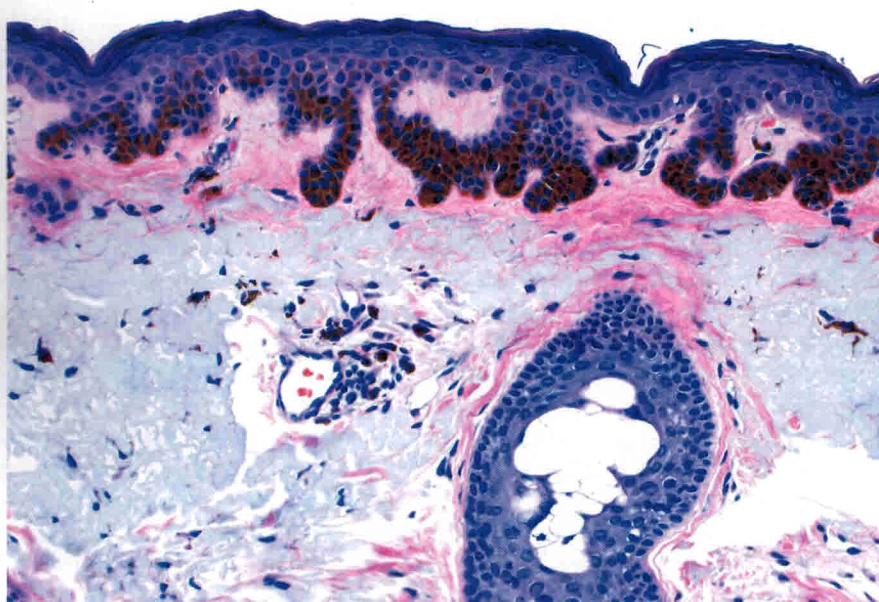
кератоз возможно появление плотной лихеноидной воспалительной инфильтрации в ответ на вакуольную дистрофию в зоне дермо-эпидермальной границы, известной как доброкачественный лихеноидный кератоз. Актиническое лентиго может регрессировать, и в нем также будут наблюдаться лихеноидные изменения.

Иногда наблюдается постепенное нарушение структуры эпидермиса с нарастанием клеточной атипии, т. е. обычный актинический кератоз. В случае тяжелого актинического поражения нередко встречается сочетание пигментного актинического кератоза и солнечного лентиго (**РИС. 1.3**).

а



б



**РИС. 1.3.** Солнечное лентиго. Удлиненные и пигментированные эпидермальные гребни с выраженным солнечным эластозом (а). При большом увеличении определяются пигментированные эпидермальные гребни и отсутствие меланоцитов (б)

### Дифференциальный диагноз

Иногда в базальном слое эпидермиса можно обнаружить крупные и изолированные меланоциты с клеточной атипией на фоне в остальном обычного солнечного лентиго. Такая картина наблюдается при тяжелом поражении кожи солнечными лучами. Эти меланоциты переменны по размеру и форме, могут содержать увеличенные везикулярные ядра неправильной формы и с обильной цитоплазмой. В связи с этим иногда достаточно трудно отличить спровоцированную солнечным повреждением кожи интраэпидермальную гиперплазию меланоцитов при солнечном лентиго от начинающейся меланомы *in situ* (меланома типа злокачественного

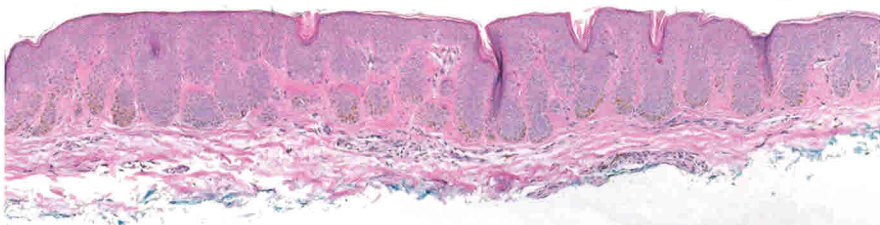
лентиго), особенно в небольших биоптатах, взятых из крупных образований. И в том, и в другом новообразовании будет увеличено количество цитологически атипичных меланоцитов в базальном слое эпидермиса. Ценным дифференциально-диагностическим признаком служит наличие пограничных гнезд в меланоцитарном новообразовании (в данном случае — в меланоме *in situ*). Кроме того, для меланомы *in situ* характерен сливающийся рост отдельных меланоцитов с замещением базального слоя эпидермиса и распространением вокруг придатковых структур (см. далее в описании меланомы *in situ* типа злокачественного лентиго). Если же основным образованием является солнечное лентиго,



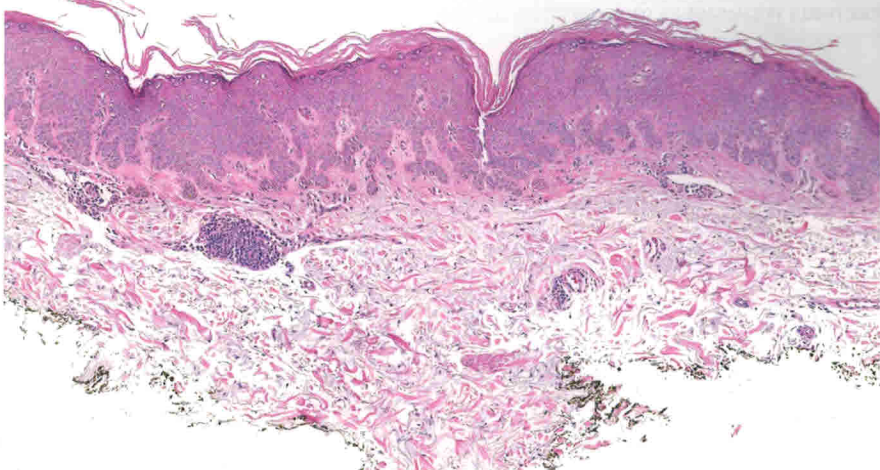


**Рис. 1.4.** Солнечное лентиго с небольшой интраэпидермальной гиперплазией меланоцитов. Обратите внимание, что очаговая интраэпидермальная гиперплазия меланоцитов чаще всего наблюдается на фоне поражения кожи солнечными лучами

**a**



**b**



**Рис. 1.5.** Солнечное лентиго с ранним прогрессированием в себорейный кератоз. Отмечается удлинение эпидермальных гребней и акантоз на фоне признаков повреждения кожи от воздействия солнечных лучей (a). Эпидермальные гребни удлинены, в базальном слое определяются пигментированные кератиноциты. Наблюдается выраженный солнечный эластоз (b)

плотность меланоцитов в базальном слое низкая, лентигозного роста не наблюдается, отсутствуют меланоцитарные гнезда или педжетоидное распространение меланоцитов, то речь идет о вызванной солнечным повреждением интраэпидермальной меланоцитарной ги-

перплазии в солнечном лентиго. Тем не менее в некоторых случаях световая микроскопия мелких образцов не позволяет однозначно дифференцировать эти два новообразования. В такой ситуации для постановки правильного диагноза требуется дополнительная биопсия.

a

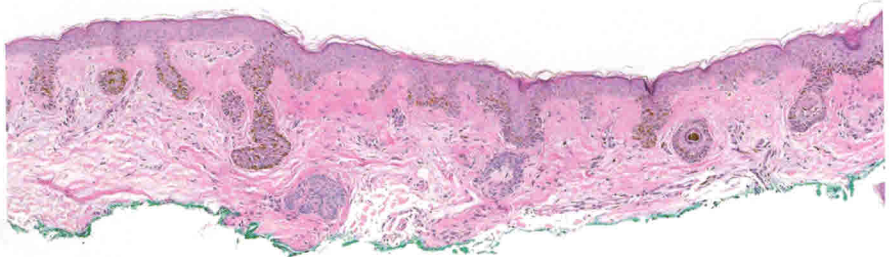


b



**РИС. 1.6.** Солнечное лентиго с ранним пограничным невусом («юнтиго»). В этом образовании определяются классические признаки солнечного лентиго в сочетании с наложением меланоцитов и образованием мелких гнезд на границе эпидермиса и дермы (a). При большом увеличении определяются слияние эпидермальных гребней и редкие меланоциты в эпидермисе («юнтиго») (b). Присутствие этих гнезд указывает на раннюю трансформацию в пограничный невус

a



b



**РИС. 1.7.** Солнечное лентиго с ранним пограничным невусом. Пример с несколько более высокой плотностью интраэпидермальных меланоцитов и образованием мелких гнезд (a). При большом увеличении определяются редкие гнезда обычного вида (b)

## 3. ПРИОБРЕТЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ

### ОБЫЧНЫЙ ПРИОБРЕТЕННЫЙ МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС

Меланоцитарные невусы — доброкачественные гамартомы, образованные меланоцитами. Меланоциты развиваются из нервного гребня и мигрируют в период эмбриогенеза в определенные участки эктодермального происхождения, преимущественно в кожу и ЦНС, в т. ч. в глаза и уши. Эктопические меланоциты определяются в других органах, в т. ч. в самых различных отделах ЖКТ. Приобретенные меланоцитарные невусы обычно формируются в раннем детском возрасте. Их появление, по крайней мере в некоторых случаях, служит реакцией на воздействие инсоляции. В развитии некоторых видов приобретенных невусов также участвуют генетические факторы. Меланоцитарные невусы — биологически стабильные доброкачественные образования, однако в некоторых случаях наблюдается их связь с меланомой. Данные о частоте трансформации меланоцитарных невусов в меланому варьируют в широких пределах, вплоть до того, что некоторые авторы указывают на связь меланомы с предшествующим невусом в 40 % случаев.

Меланоцитарные невусы чаще встречаются у пациентов со светлой кожей. Как уже упоминалось, стимулом для развития некоторых меланоцитарных невусов служит воздействие на кожу солнечных лучей. Следовательно, у пациентов с темной кожей невусов должно быть меньше благодаря защитным свойствам меланина. Явной предрасположенности к развитию невусов по половому признаку не установлено, хотя доказано, что меланоциты в определенной степени реагируют на половые гормоны, а тот факт, что невусы иногда увеличиваются и темнеют в период беременности, подтверждает эту связь с полом.

#### Клинические проявления

Обычные приобретенные невусы, как правило, меньше 1 см диаметром и равномерно пигментированы. Чаще всего они светло-коричневого или коричневого цвета, но в целом окраска может быть различной — от цвета кожи до черного. Считается, что некоторые приобретенные невусы в своем развитии проходят этапы от пограничного (юнкционального) до смешанного невуса, затем — внутридермального и постепенно подвергаются инволюции. На любой из этих стадий рост невуса может прекратиться.

Пограничные невусы, как правило, имеют вид равномерно пигментированных пятен от темно-коричневого до черного цвета. Нередко эти невусы имеют пеструю окраску, особенно при наличии лентикулярного компонента. Пограничные невусы наблюдаются преимущественно у молодых лиц, но могут встречаться и в любом другом возрасте. Следует сказать, что с возрастом их количество заметно уменьшается, поэтому у пожилых пациентов всегда следует проводить дифференциальную диагностику между пограничными меланоцитарными образованиями и меланомой. Смешанные невусы приподняты над поверхностью окружающей кожи. Обычно они светлее пограничных невусов, хотя смешанные невусы, недавно подвергшиеся раздражающему воздействию, могут иметь участки темной пигментации. Внутридермальные невусы часто приподняты над поверхностью кожи. Поскольку эти невусы теряют пигментацию, они имеют вид пятен цвета кожи. Обращаем внимание на то, что эти разновидности невусов могут иметь некоторые общие клинические признаки. Кроме того, развитие нового участка гиперпигментации в длительно существующем смешанном или внутридермальном меланоцитарном невусе следует воспринимать как сигнал опасности в связи с возможным развитием меланомы. Хотя гиперпигментация может быть обусловлена случайным воспалением или недавно нанесенной травмой, о возможности меланомы следует помнить всегда.

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЛАНОЦИТОВ В ОБЫЧНЫХ ПРИОБРЕТЕННЫХ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСАХ

В невусах различают три типа меланоцитов: А, В и С. Меланоциты типа А обычно эпителиоидной формы, содержат равномерно распределенный хроматин с базофильным видом матового стекла и нежной ядерной мембраной. Могут определяться ядрышки, которые, как правило, мелкие. Некоторые меланоциты типа А могут быть пигментированы. В этом случае пигмент равномерно распределен в цитоплазме. Меланоциты типа В формируют компактные тяжи и мелкие гнезда. Эти меланоциты округлой формы, не содержат пигмент, с круглыми ядрами и незаметными

ядрышками. Цитоплазма скудная. Гистологически эти меланоциты схожи с лимфоцитами. Меланоциты типа С имеют веретеновидную форму с фибриллярными вытянутыми отростками и похожи на шванновские клетки. В этих меланоцитах отсутствует ядерный плеоморфизм, определяются лишь мелкие неприметные ядрышки. Меланоциты, локализующиеся в дерме, имеют признаки созревания, что выражается изменением морфологической картины по направлению от эпидермиса вглубь дермы. Например, уменьшается размер меланоцитов в более глубоких участках образования и меняется их форма от эпителиоидной до веретеновидной, т. е. от типа А к типу С. Эти изменения сходны с превращением нейронов в шванновские клетки («шванновская метаплазия»). Однако следует помнить о том, что созревание шванновских клеток наблюдается не только в доброкачественных образованиях, но и в меланоме — так называемое псевдосозревание [1].

### **Гистопатология пограничных меланоцитарных невусов**

В невусах этого типа меланоциты расположены практически исключительно в эпидермисе. Интрадермальные меланоциты представлены отдельными клетками поля или формируют гнезда. Пролиферация отдельных пограничных меланоцитов наблюдается в базальном слое эпидермиса, обычно на вершинах эпидермальных гребней. Пограничные гнезда чаще всего располагаются на вершинах и в основании эпидермальных гребней. Эти гнезда одинакового размера и распределены равномерно, характеризуются различной степенью пигментации (пигмент, если имеется, мелкозернистый и равномерно распределен в цитоплазме). Меланоциты в гнездах расположены плотно, они монотонные, окружены прозрачным пространством. Цитоплазма обильная, небольшие, маленькие дендриты, ядра округлые с тонкими контурами и мелкими амфифильными ядрышками. Меланоциты в гнездах одинакового размера и формы, по своей морфологии обычно соответствуют типу А или В. В подлежащей дерме могут содержаться беспорядочно расположенные меланофаги, но чаще всего дерма выглядит так же, как и окружающая здоровая ткань.

### **Гистопатология смешанных меланоцитарных невусов**

В смешанных меланоцитарных невусах меланоциты присутствуют как в эпидермисе, так и в дерме. Характер пролиферации меланоцитов в пограничном компоненте смешанного невуса такой же, как и в пограничных невусах, т. е. меланоциты расположены либо в виде гнезд, либо в виде отдельных клеток. Пограничный компонент обычно не распространяется латерально за пределы гнездового компонента, хотя некоторые невусы с лентигозным типом роста (т. е. пролиферация отдельных меланоцитов вдоль эпидермальных гребней) могут распространяться и за пределы гнездового компонента. Интрадермальный компонент в сосочковом и сетчатом слоях дермы представлен гнездами и тяжами меланоцитов, иногда сливающихся друг с другом. Тем не менее

эти гнезда равно отстоят друг от друга и не образуют экспансивных узелков. Следовательно, если в дерме определяются крупные сливающиеся гнезда, это должно вызывать подозрение в отношении меланомы, равно как и если гнезда находятся в более глубокой части образования и крупнее по сравнению с поверхностными. Большинство приобретенных смешанных невусов не распространяется за пределы дермо-эпидермального соединения. Исключение составляют невусы в области головы и шеи, поскольку они обычно характеризуются распространением меланоцитов вокруг волосных фолликулов и в сетчатый слой дермы, что создает картину роста, характерную для врожденных невусов. Как уже упоминалось ранее, с увеличением толщины невуса происходит изменение его морфологии. Меланоциты в поверхностной части дермы имеют такую же морфологию, как и в пограничном компоненте, т. е. это эпителиоидные клетки с круглыми ядрами, обильной цитоплазмой и варибельной пигментацией. В центре ядер могут определяться единичные ядрышки (меланоциты типа А). В более глубокой части образования меланоциты меньше, содержат мало цитоплазмы (меланоциты типа В) либо имеют веретеновидную дифференцировку или напоминают шванновские клетки (меланоциты типа С).

Строма в дерме образована коллагеновыми волокнами, расположенными среди разрозненных меланоцитов и мелких гнезд. Крупные неровные и сливающиеся пласты меланоцитов в дерме без прослоек коллагена между ними — это нехарактерный признак обычного невуса и должен расцениваться как подозрение на меланому. Как отмечалось выше, в большинстве невусов наблюдается созревание, характеризующееся постепенным уменьшением размера меланоцитов, а также уменьшением размера интрадермальных гнезд по направлению вглубь дермы. Кроме того, в основании образования клетки приобретают веретеновидную морфологию и теряют пигментацию.

### **Гистопатология внутридермальных меланоцитарных невусов**

В данном типе невуса меланоциты расположены практически исключительно в дерме. В эпидермисе над невусом меланоциты отсутствуют либо их очень мало. Дермальный компонент смешанного невуса идентичен дермальному компоненту внутридермального невуса (см. выше). Таким образом, в этих образованиях отмечается нормальное созревание, как описано выше.

### **Дифференциальный диагноз**

Чаще всего диагноз пограничного невуса не вызывает затруднений. Однако бывают случаи, когда в связи с преобладанием диффузной меланоцитарной пролиферации (лентигозный рост) невус трудно отличить от меланомы *in situ*, особенно в образцах ткани небольшого размера. Имеются определенные гистологические признаки, которые больше характерны для меланомы: неравномерное распределение гнезд, их большой размер, неравномерное распределение меланина. Необходимо тщательно изучить образование на предмет

присутствия педжетоидной миграции по направлению к вышележащим слоям эпидермиса, которую следует учитывать лишь для невусов специфической локализации (область наружных половых органов, акральные зоны) либо в ранее травмированных участках. Педжетоидная миграция при меланоме, если она присутствует, обычно наблюдается за пределами дермальных гнезд по периферии образования. В маленьких биоптатах иммуногистохимически иногда удается установить степень пролиферации меланоцитов выше базального слоя и за пределами дермального компонента. Мы предпочитаем использовать MITF-1, а не MART-1, поскольку первый из упомянутых маркеров окрашивает ядра. Кроме того, MART-1 окрашивает некоторые пигментированные кератиноциты, давая тем самым ложноположительный результат. В целом фигуры митозов в пограничном компоненте не являются критерием меланомы, однако патологические или многочисленные фигуры митозов следует рассматривать как неблагоприятный признак. Очень важно учитывать возраст пациента, поскольку меланома *in situ* у пациентов молодого возраста встречается исключительно редко. Пограничные невусы у пожилых пациентов с тяжелым солярным повреждением кожи во всех случаях следует тщательно изучать, поскольку они могут оказаться частью меланомы *in situ*.

## ВАРИАНТЫ МЕЛАНОЦИТАРНОГО НЕВУСА

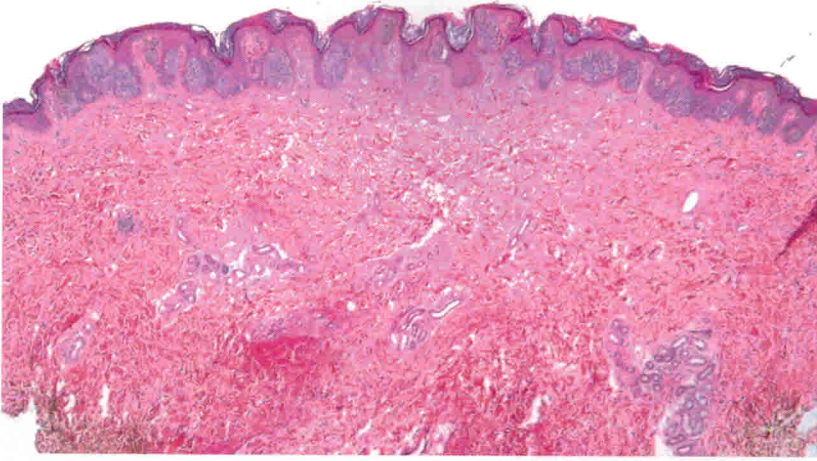
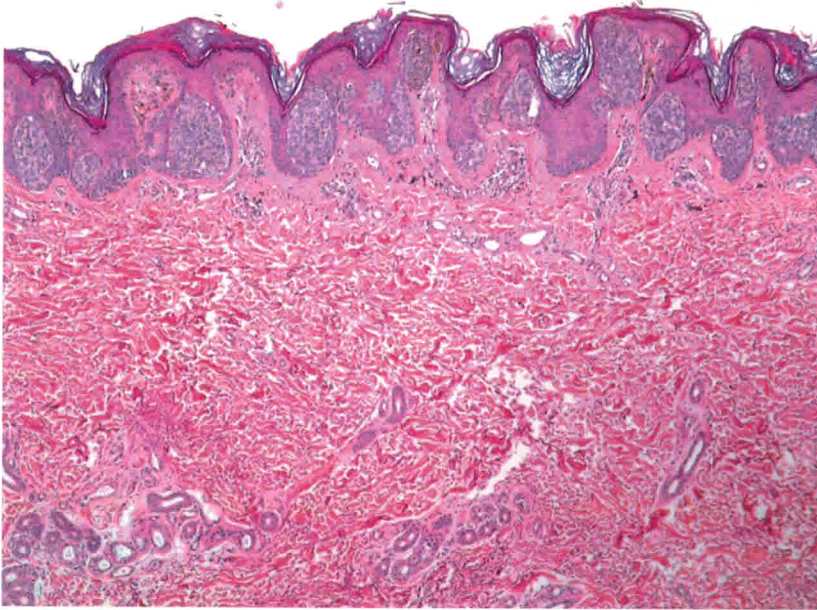
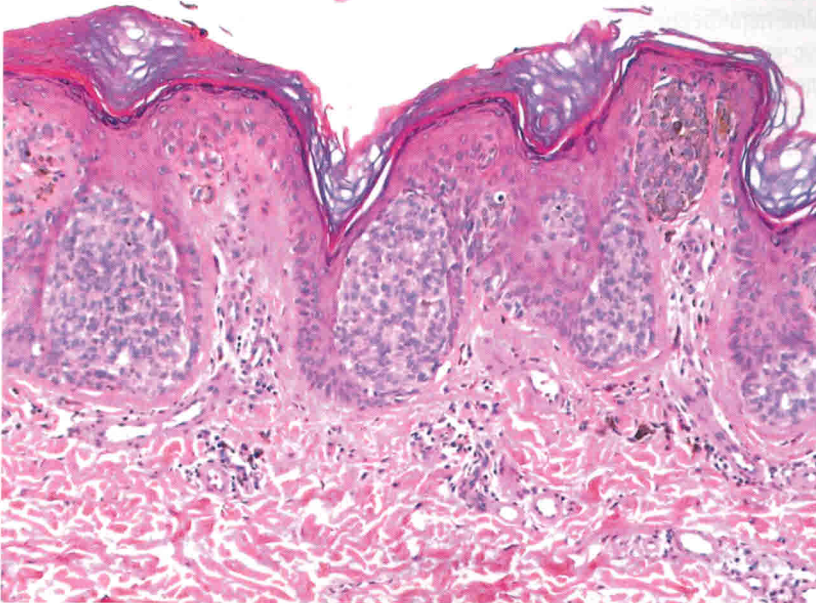
### Меланоцитарный невус Унны

Эти невусы чаще всего локализируются на шее, конечностях и туловище. Определенная предрасположенность локализации отмечается на сгибательных поверхностях [2, 3]. Эти невусы обладают характерной экзофитной структурой с ростом на ножке, представлены темными папулами. Невус Унны — преимущественно внутридермальное меланоцитарное образование, главным образом экзофитное и полностью адвентициальное, т. е. все меланоциты расположены в расширенном сосочковом слое дермы, часто в перифолликулярной адвентициальной дерме. Гистологически эти невусы бывают либо смешанными, либо внутридермальными. Эпидермис, покрывающий невус, обычно уплощен, хотя иногда имеет папиллярный вид, имитируя картину себорейного кератоза. Меланоциты в дерме занимают главным образом сосочковый слой и склонны располагаться в перифолликулярной адвентиции, не затрагивая сетчатый слой. Клетки невуса образуют в дерме скопления в виде веерообразно расходящихся гнезд [2]. Подобная конфигурация чаще всего наблюдается на периферии образования. Еще одна характерная особенность невусов Унны — наличие псевдососудистых пространств, высланных невусными клетками. Созревание меланоцитов происходит по описанному ранее типу с появлением лимфоцитоподобных меланоцитов в сетчатом слое дермы (тип В) и веретеновидных меланоцитов по мере увеличения толщины образования (тип

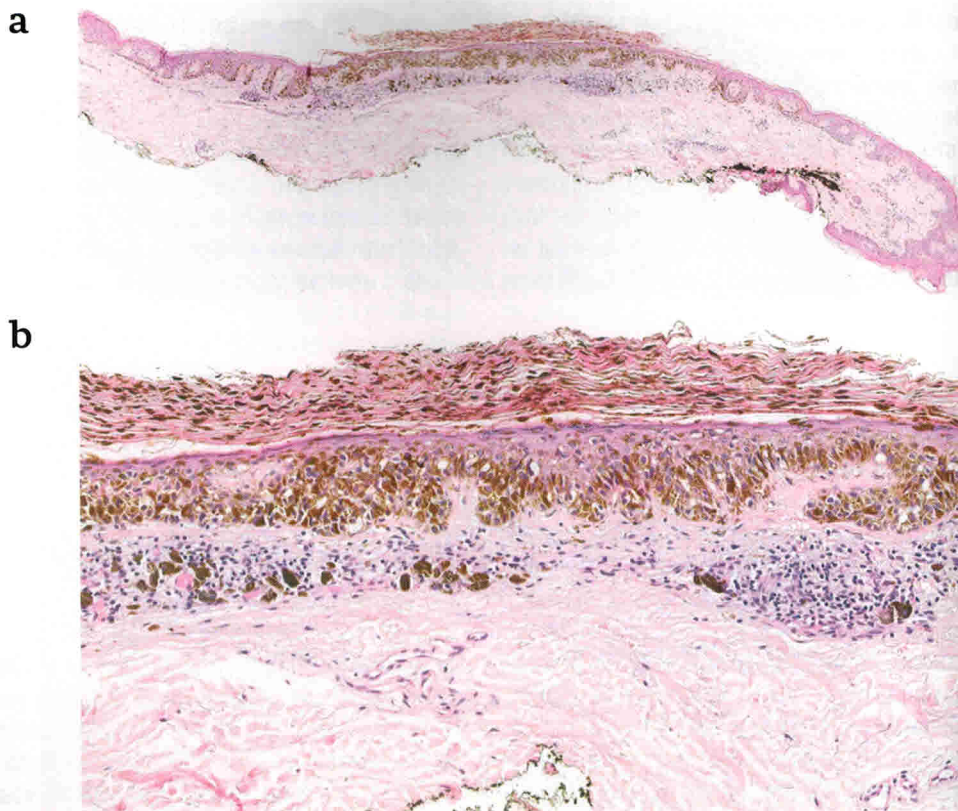
С). Фигуры митозов в невусе Унны встречаются редко, а если обнаруживаются, то только единично. В исключительных случаях фигуру митозов можно обнаружить в глубокой части образования. Пограничный компонент, если он имеется, представлен редкими участками пролиферации, иногда имеет асимметричный рост, напоминая меланому. Однако этот компонент не должен распространяться за пределы дермального компонента. В редких случаях в пограничном компоненте невуса Унны развивается меланома.

### Меланоцитарный невус Мишера

Меланоцитарный невус Мишера клинически представляет собой куполообразную папулу светло-коричневого цвета, чаще всего расположен на лице и шее [2, 3]. Гистологически невус Мишера представляет собой преимущественно внутридермальное меланоцитарное образование с гладкой, слегка выпуклой или полусферической поверхностью и внутридермальными невусными клетками, диффузно инфильтрирующими как адвентициальную дерму, так и сетчатый слой в форме клина. Эти невусы преимущественно внутридермальные (в эпидермисе можно обнаружить единичные гнезда). В дерме меланоциты образуют мелкие гнезда в верхней части образования, а по направлению к основанию формируют тяжи, разделенные пучками коллагена. Клетки в невусах Мишера практически никогда не скапливаются в виде радиально расходящихся гнезд, псевдососудистые пространства в отличие от невусов Унны определяются в исключительных случаях. Многоядерные меланоциты и адипоциты между невусными клетками встречаются намного чаще, чем в невусах Унны. Цитологически меланоциты в дерме имеют обычный вид, однако в некоторых случаях определяются небольшая атипия, возможно связанная со старением или актиническим повреждением. В отсутствие экспансивного роста в дерме эти изменения не следует считать невоидной меланомой. Меланоциты в невусах Мишера содержат плохо различимые ядрышки в отличие от невоидной меланомы, в меланоцитах которой ядрышки выражены хорошо и иногда множественны. Фигуры митозов в дерме встречаются исключительно редко. В невусах данного вида могут определяться крупные расширенные фолликулярные структуры и/или фолликулярные кисты. В некоторых случаях эти кисты разрываются с развитием гранулематозной реакции. Пограничный компонент, если он имеется, представлен небольшим количеством клеток с лентигоидным характером роста и редкими мелкими гнездами. В некоторых случаях пограничные меланоциты расположены асимметрично, имеют большой размер и эпителиоидную морфологию. Такие крупные изолированные меланоциты в базальном слое эпидермиса скорее характерны для невусов Мишера, чем для невусов Унны. В подобных случаях этот атипичный пограничный компонент не распространяется латерально за пределы дермального компонента. Об этих особенностях следует помнить, чтобы не принять ошибочно невус за меланому *in situ*.

**a****b****c**

**РИС. 3.1.** Пограничный невус. Обратите внимание на симметричное удлинение эпидермальных гребней и такой же размер гнезд, расположенных в эпидермисе (а). Дермальный компонент, фиброз, воспаление, сосудистая пролиферация (признаки диспластического невуса) отсутствуют. Интраэпидермальные гнезда одинакового размера (b). Редкие меланофаги в дерме без существенного фиброза (основное отличие от диспластического невуса), отсутствие педжетоидной восходящей миграции меланоцитов (c)



**РИС. 3.2.** Гиперпигментированный лентигиозный пограничный невус. Отмечаются признаки повреждения кожи и пигментация. Обратите внимание на симметричность и небольшой размер образования, а также выраженную пигментацию эпидермиса (особенно в роговом слое) (а). При большом увеличении определяется диффузная пролиферация меланоцитов в нижней части эпидермиса с минимальной восходящей педжетоидной миграцией. Высокое содержание меланина в роговом слое согласуется с предшествующей травмой (б)

### Меланоцитарный невус Мейерсона

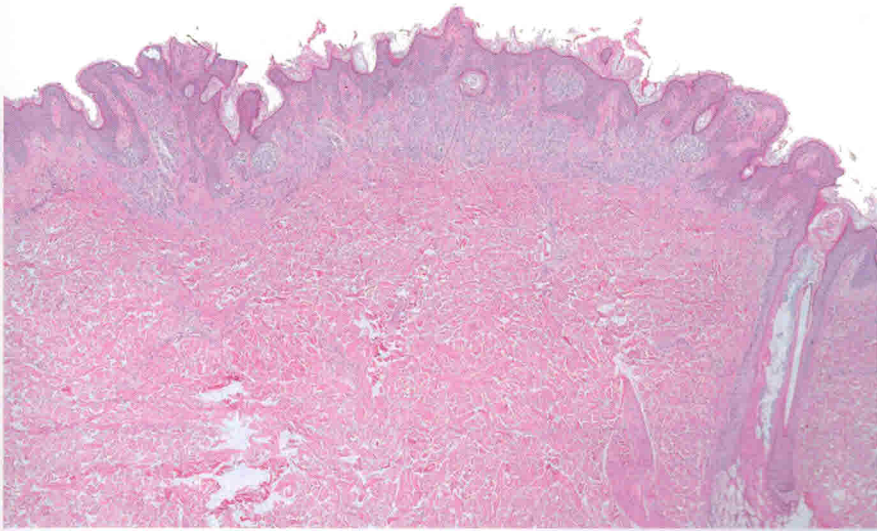
Феномен Мейерсона обычно обусловлен экзематизацией центра и/или периферии меланоцитарного невуса [4–7]. Этот невус чаще всего обнаруживают у молодых мужчин (редко у детей) на туловище или проксимальных частях конечностей, хотя он может возникать практически в любой анатомической области. Клинически это симметричная эритема, окружающая меланоцитарный невус. Это явление самопроизвольно разрешается спустя несколько месяцев, невус, как правило, остается. Иногда невус Мейерсона прогрессирует до обычного галоневуса или наоборот [8, 9]. В большинстве случаев невусы Мейерсона представляют собой изолированные образования и лишь иногда могут быть связаны с атопическим дерматитом [10]. Установлена связь феномена Мейерсона с врожденными или приобретенными невусами, диспластическими невусами и другими кожными немеланоцитарными образованиями, такими как себорейный кератоз, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак и т. д. [11–13]. Гистологически помимо обычного невуса в прилежащем эпидермисе определяется спонгиоз, акантоз и паракератоз, а в зависимости от стадии развития экзематозного компонента может наблюдаться выраженная везикуляция (острая фаза). В дерме определяется поверхностный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат, в некоторых слу-

чаях — эозинофилия. Следует отметить, что лимфоцитарный инфильтрат в невусах Мейерсона представлен главным образом CD4 Т-лимфоцитами с небольшой популяцией CD8 Т-лимфоцитов в отличие от воспалительной реакции в галоневусах, в которых преобладают CD8 Т-лимфоциты [13, 14].

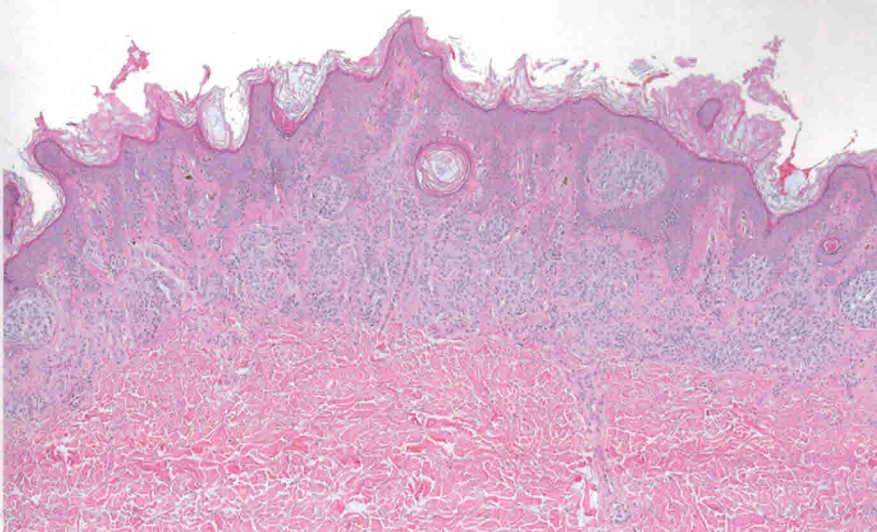
### Меланоцитарный кокардный невус

Кокардный невус, также известный как пятнистый лентигиозный невус, редко встречающийся доброкачественный приобретенный мишеневидный невус, характеризующийся разноцветной пигментацией с четкими контурами (смешанный невус, окаймленный пограничным невусом) [7, 15–17]. Кокардный невус чаще всего встречается у детей и лиц молодого возраста. Излюбленная локализация — туловище. Клинически представляет собой центральную темную папулу с периферической беспигментной зоной и периферическими пигментными папулами, образующими окружающую область [18]. Гистологически центральный участок обычно представлен пограничным или смешанным невусом, а периферический — пограничными гнездами с выраженной пигментацией. По периферии образования в поверхностных участках дермы можно обнаружить пигментированные меланофаги.

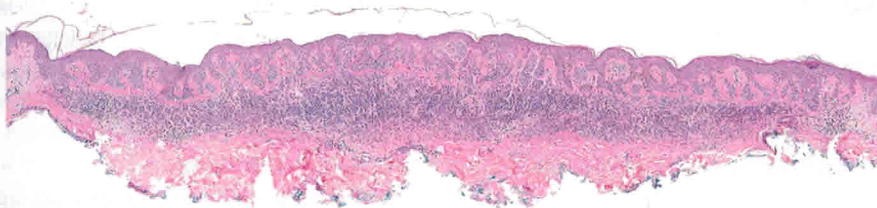
a



b



**РИС. 3.3.** Смешанный невус. Образование симметрично, наблюдается нормальное созревание меланоцитов (уменьшение количества гнезд по направлению к глубоким отделам дермы) (a). При большом увеличении определяются мелкие гнезда меланоцитов и островков клеточной атипии (b)



**РИС. 3.4.** Лентигозный смешанный невус. Обратите внимание на симметричность образования и равномерное удлинение эпидермальных гребней

### МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ ПЯТНИСТЫЙ НЕВУС

Пятнистый невус — доброкачественное крупное светло-коричневое пигментное макулярное образование, которое обычно присутствует с рождения или появляется в грудном возрасте. Может возникать и в любом другом возрасте. Этот невус имеет вид солитарного образования, состоящего из множества пигментных пятен

или папул на слегка пигментированном макулярном фоне [7, 19]. В течение нескольких лет он прогрессирует до более заметных красно-коричневых пятен и папул. Этот невус может появиться в любой анатомической области, чаще всего на туловище и конечностях. Риск развития меланомы выше во врожденных невусах и в случаях, когда невус имеет большой размер [20, 21]. Гистоло-