

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Хабарова Рина Игоревна**

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ  
ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА, АДАПТИРОВАННОГО  
ДЛЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Кулева Светлана Александровна

Санкт-Петербург – 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
Актуальность темы исследования. ....	5
Степень разработанности темы исследования. ....	7
Цель исследования. ....	7
Задачи исследования. ....	7
Научная новизна. ....	8
Теоретическая и практическая значимость работы. ....	8
Методология и методы исследования. ....	9
Положения, выносимые на защиту. ....	9
Степень достоверности результатов. ....	10
Апробация исследования. ....	11
Внедрение результатов в практическую деятельность. ....	11
Личный вклад автора. ....	12
Соответствие диссертации паспорту научной специальности. ....	12
Структура и объём диссертации. ....	12
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>14</b>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>53</b>
Общая информация. ....	53
Критерии включения. ....	54
Критерии невключения. ....	54
Критерии исключения объектов из исследования. ....	55
План обследования. ....	55
Клиническая характеристика больных, включенных в исследование. ....	58

Методы удаления.....	65
Статистический анализ данных.....	67
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>69</b>
Анализ распределения количественных показателей.....	69
Анализ распределения качественных показателей.....	76
Анализ диагностической информативности клинического и дерматоскопического осмотров новообразований кожи .....	87
Таблицы сопряженности, оценка чувствительности, специфичности.....	90
Сложный невус.....	90
Дермальный невус.....	93
Голубой невус.....	96
Капиллярно – лобулярная гемангиома (пиогенная гранулема).....	98
Невус Шпиц/Рида.....	101
Матрица ошибок. Оценка вероятности диагностической ошибки.....	104
Сравнительный анализ фактических и предсказанных значений при клиническом осмотре.....	105
Сравнительный анализ фактических и предсказанных значений при дерматоскопическом осмотре.....	106
Клиническая, дерматоскопическая диагностика и информативность.....	107
Резюме.....	110
<b>ГЛАВА 4. СКОРИНГОВАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ШИРОКОГО ИССЕЧЕНИЯ НЕВУСА ШПИЦ/РИДА, ШКАЛА BASE-SCRAG .....</b>	<b>113</b>
Корреляционный анализ.....	114
ROC-анализ всех значимых предикторов.....	115
Расчёт коэффициентов правдоподобия и прогностических коэффициентов..	119
Скоринговая система анализа показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида у детей и подростков.....	120

Шкала BASE-SCRAG.....	121
Диагностическая информативность. ....	121
Клинические примеры применения шкалы BASE-SCRAG.....	122
<b>ГЛАВА 5. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....</b>	<b>127</b>
Разработка и обучение нейронной сети, формирование выборок. ....	128
Визуальная оценка вероятности диагностической ошибки.....	132
Диагностическая информативность. ....	133
Интеграция искусственного интеллекта в мобильное приложение.....	135
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>137</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>145</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>147</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....</b>	<b>148</b>
<b>СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ.....</b>	<b>149</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:.....</b>	<b>151</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Детство — динамический период в отношении развития меланоцитарных и сосудистых новообразований кожи, представленных широким профилем морфологических вариантов. Клинический осмотр или осмотр «невооруженным глазом» опухолей кожного покрова несет определенную диагностическую информативность, которая значительно уступает исследованию с применением эпилюминисцентного микроскопа.

Дерматоскопическое исследование образований кожи — неинвазивный высокоинформативный диагностический метод, в настоящее время все чаще используемый в клинической практике онкологов и дерматологов (P. Weber, et al., 2018). Безболезненная методика идеально подходит для оценки поражений кожи у детей и подростков. С целью усовершенствования дифференциальной диагностики большого спектра доброкачественных новообразований кожи целесообразно выделить в структуре элементов патогномоничных дерматоскопических паттернов, что позволит уже на этапе первичного осмотра корректно определять тактику ведения пациента и избегать нецелесообразного хирургического вмешательства.

Исключительную категорию пациентов составляют дети со шпидоидными новообразованиями. Невус Шпиц/Рида — вариант меланоцитарного невуса с особым клинико-гистологическим поведением, крайне редко встречающийся у детей (A. F. Pedrosa, et al., 2016). Клинический осмотр образования всегда дополняется дерматоскопическим, сложность которого определяется нередким наличием у невуса черт меланомы кожи со шпидоидными проявлениями. Как правило, атипичность дерматоскопической картины не подтверждается при патоморфологическом исследовании, однако, не исключены случаи гиподиагностики предпубертатной меланомы, течение которой в детском возрасте носит сверхагрессивный характер. Таким образом, за пациентами детского возраста с имеющимся невусом Шпиц/Рида возможно динамическое наблюдение с регулярным клиническим и дерматоскопическим

контролем, при появлении же атипичных визуальных (клинических и дерматоскопических) паттернов показано широкое иссечение меланоцитарной опухоли в связи с невозможностью с точностью предсказать наличие гистопатологической атипии, которая может быть связана с агрессивным поведением.

С целью создания слаженной системы стратификации и алгоритмизации пациентов на группы с невусом Шпиц/Рида, требующим радикального лечения, и другими меланоцитарными образованиями с возможным динамическим наблюдением их естественного невогenezа актуально создание системы оценки показаний для радикального хирургического лечения невуса Шпиц/Рида.

Доступность крупноразмерных данных в сочетании с достижениями в области высокопроизводительных вычислений и инновационными архитектурами глубокого обучения привела к стремительному внедрению в практическую медицину как онкологического, так и иных профилей, искусственного интеллекта (ИИ) (H. Shimizu, K. I Nakayam, 2020). Целью программного обеспечения, разработанного и обученного при помощи ИИ, в онкологии может быть выявление патологии, стадирование процесса, оценка молекулярных характеристик опухолей и их микроокружения, поиск новых терапевтических опций, прогнозирование результатов лечения и прочее (V. Bhinder, et al., 2020).

В медицинской литературе опубликован ряд зарубежных исследований на тему применения машинного обучения и непосредственно нейронных сетей (НС) в диагностике новообразований кожи посредством анализа цифровых изображений. В большей части работ отражены возможности ИИ по распознаванию и дифференциальной диагностике меланомы кожи у взрослых пациентов (P. Tschandl, 2021), (M. Phillips et. al., 2020). Аналогичный опыт у детей на сегодняшний день отсутствует.

## **Степень разработанности темы исследования**

В работах зарубежных коллег (Pedrosa A. et al., 2016) указаны показания для иссечения пигментных образований кожи у детей старше 12 лет с наличием атипичной дерматоскопической картины, однако обобщенной регламентированной тактики ведения пациентов с учетом препубертатного периода, эволюционно обусловленных особенностей невогеноза, дерматоскопического полиморфизма на сегодняшний день не опубликовано, что делает исследовательскую работу пионерской. Научных трудов, описывающих применение искусственного интеллекта в диагностике доброкачественных новообразований кожи у детей и подростков в медицинской литературе также не представлено, что подтверждает актуальность данного направления изучения.

## **Цель исследования**

Усовершенствование метода эпилюминесцентной микроскопии новообразований кожи у детей и подростков путем выявления патогномоничных дерматоскопических паттернов.

## **Задачи исследования**

1. Оценка дерматоскопических особенностей новообразований кожи у детей и подростков с определением значимых дерматоскопических паттернов, свойственных тому или иному морфологическому типу.
2. Анализ диагностической информативности клинического и дерматоскопического осмотров новообразований кожи у детей и подростков.
3. Создание скоринговой системы анализа показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида.
4. Разработка и обучение на дерматоскопических изображениях пациентов детского и подросткового возраста нейронной сети; определение на тестовой выборке ее диагностической информативности.

## **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации на детской и подростковой когорте пациентов определены значимые дерматоскопические паттерны доброкачественных новообразований кожи.

Впервые созданы скоринговая система оценки показаний для радикального хирургического лечения пациентов детского возраста с невусом Шпиц/Рида и практическая шкала для анализа демографических, клинических и дерматоскопических паттернов.

Впервые разработана и обучена нейронная сеть по распознаванию четырех типов меланоцитарных невусов кожи у детей и подростков и выполнена интеграция искусственного интеллекта в мобильное приложение.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Усовершенствование дерматоскопического анализа новообразований кожи путем выделения патогномоничных дерматоскопических паттернов позволяет установить тип новообразования на этапе неинвазивной диагностики, оценить риск злокачественности и определить тактику ведения пациента.

Внедрение в ежедневную практику врачей онкологов дерматологов разработанной скоринговой системы оценки и практической шкалы BASE-SCRAG позволяет определить показания для удаления невуса Шпиц/Рида, и тем самым, выделить группу пациентов с высоким риском озлокачествления.

Мобильное приложение, созданное путем интеграции нейронной сети, позволяет получить анализ дерматоскопического изображения, идентифицировать тип пигментного невуса, что в комбинации с предшествующим дерматоскопическим осмотром образования обеспечивает «двойной контроль» и способствует быстрой и корректной диагностике.



## **Методология и методы исследования**

Методология диссертационной работы включила в себя изучение сведений отечественной и мировой литературы по диагностике, подходам к терапии, морфологическим и эволюционным особенностям новообразований кожи у детей и подростков. На основании полученных данных был создан план исследования, определены цели и задачи, сформулирована гипотеза. В соответствии с поставленной целью и задачами проведено одноцентровое ретроспективно — проспективное исследование по оптимизации дерматоскопической оценки кожных образований у детей и подростков.

Материалом для исследования явились данные первичной медицинской документации и дерматоскопические изображения, сформированные при обследовании перед, во время и после лечения на этапе динамического наблюдения пациентов детского возраста с новообразованиями кожи с 2016 по 2022 гг. В ходе проведения научной работы были систематизированы результаты, определены и обоснованы выводы и практические рекомендации.

Кроме того, для эффективного принятия решений с целью реализации поставленных задач использовались такие общенаучные принципы, как объективизм, наблюдаемость и соответствие.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Несмотря на вариабельность дерматоскопического паттерна новообразования кожи детского и подросткового возраста имеют, как правило, доброкачественный патоморфологический потенциал.
2. Дерматоскопия — высоко информативный возраст-адаптированный неинвазивный метод исследования, позволяющий выявить патогномоничные дерматоскопические модели в структуре новообразований кожи пациентов детского и подросткового возраста, что на этапе первичного осмотра способствует корректному определению тактики ведения и избеганию нецелесообразного хирургического вмешательства.

3. С целью исключения гиподиагностики препубертатной и пубертатной шпидоидной меланомы создана скоринговая система оценки показаний для радикального хирургического лечения невуса Шпиц/Рида и разработана практическая шкала BASE-SCRAG.
4. Применение искусственного интеллекта в детской дерматоонкологии является перспективным направлением. В сумме с дерматоскопическим осмотром разработанная и обученная нейронная сеть способна обеспечить «двойной контроль» за новообразованием и позволяет быстро диагностировать кожный неопластический процесс.

### **Степень достоверности результатов**

В исследование включены сведения о 65 пациентах детского возраста с новообразованиями кожи меланоцитарного и сосудистого генеза. Достоверность доказательств и убедительность рекомендаций основаны на использовании в диссертационной работе современных методов статистической обработки. При распределении выборок по количественным признакам, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для представления качественных признаков применены относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин. При сравнении независимых выборок по качественному признаку использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Специфичность и чувствительность рассчитывалась с помощью таблиц сопряженности. Коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты рассчитывались с помощью статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc». Для ряда категориальных данных был проведен ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника).

## **Апробация исследования**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Ежегодной конференции с международным участием Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи», Москва, 2021 г., IV Международном форуме онкологии и радиотерапии «For life», Москва, 2021 г., VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», Астрахань, 2021 г., II Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в РФ, Москва, 2021 г., VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2021», Санкт – Петербург, 2021 г., Российском конгрессе «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике», Москва, 2021 г., V Юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии FOR LIFE, Москва, 2022 г., VII Всероссийском конгрессе онкопациентов, Москва, 2022 г., III Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в РФ», Москва, 2022 г.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 2 международной реферативной базы данных и системы цитирования Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022619810 от 26.05.2022, приоритетная справка по заявлению на получение патента Российской Федерации на изобретение «Способ определения показаний для широкого иссечения невусов Шпиц/Рида у детей и подростков» № 202292740 от 07.10.2022.

## **Внедрение результатов в практическую деятельность**

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в образовательную и клиническую работу детского онкологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт о

внедрении от 27.02.2023), а также в учебный процесс онкогематологического отделения для детей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнен анализ мировой и отечественной литературы по теме исследования, сформирована база данных, подготовлены тестовая и обучающая выборки изображений, произведена обработка материалов исследования, интерпретация полученных результатов, выводов и предложены практические рекомендации. Автор принимала непосредственное участие во всех этапах диагностики и лечения пациентов, освоила методику клинического и дерматоскопического исследования новообразований кожи, определения структурных паттернов поражений кожного покрова. Личный вклад автора также состоит в подготовке основных научных публикаций по выполненной работе и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа «Диагностическая информативность дерматоскопического алгоритма, адаптированного для детей и подростков с новообразованиями кожи», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапии, пункту 6. Согласно формуле специальности результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что разработанные подходы способствуют совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация написана по традиционной схеме, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы» и 3 главы собственных результатов,

заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы разработки темы и список литературы. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 56 рисунками. В список литературы включены 12 отечественных и 103 зарубежные публикации.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Меланоцитарные невусы являются доброкачественными новообразованиями кожи, происхождение которых большинство исследователей связывает с миграцией в эмбриональном периоде меланобластов из нейроэктодермальной трубки в базальный слой эпидермиса.

### *Строение кожи*

Кожа образует покров тела человека, состоящий из двух основных слоев – эпидермиса и дермы. В состав эпидермиса входят кератиноциты, меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Меркеля [1].

В периоде эмбриогенеза кожный покров формируется из двух зачатков – эктодермы и мезодермы. Из эктодермы происходит развитие эпидермиса, из мезодермы – дермы и подкожной жировой клетчатки. Слои эпидермиса, эластические и коллагеновые волокна, ногти, волосы и волосяные фолликулы плода полностью сформированы к семи месяцам [2]. Строение кожи представлено на рисунке 1.

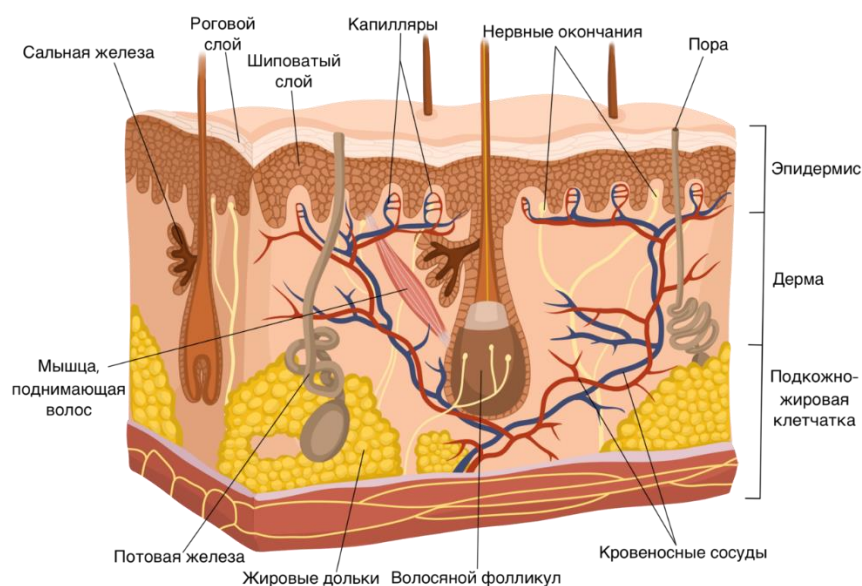


Рисунок 1. Строение кожи (Кожные и венерические болезни: учебник / под ред. О.Ю. Олисовой. – М.: Практическая медицина, 2015 — 288 с.: ил. [3])

Эпидермис – наружный слой кожного покрова, представленный многослойным плоским ороговевающим эпителием. По направлению от дермы

к поверхности кожи эпидермис представлен базальным, шиповатым, зернистым, блестящим, различимым на коже ладоней и стоп, и роговым слоями [4]. Пигментобразующие клетки меланоциты, развивающиеся из нервного гребня в период с третьего по шестой месяц эмбриогенеза, располагаются на базальной мембране и являются вторым по численности типом клеток эпидермиса [5].

Дермо-эпидермальное соединение представляет собой сложную специализированную межклеточную структуру – базальную мембрану, обеспечивающую функцию опоры и транспорта физиологических веществ и клеток из эпидермиса в дерму и в обратном направлении [6].

Дерма состоит из двух слоев: сосочкового и сетчатого. Сосочковый образован рыхлой соединительной тканью и капиллярной сетью, сетчатый – плотной, волокнистой, неоформленной соединительной тканью [7]. Клеточные элементы дермы представлены фибробластами, фиброцитами, гистиоцитами, тучными, блуждающими клетками и особыми пигментными клетками – меланофагами [8].

Глубже залегает гиподерма (подкожно-жировая клетчатка) – слой, состоящий из жировых долек, разделенных фиброзными септами, кровеносных и лимфатических сосудов, мышечных и нервных волокон. Ее структурно-функциональной единицей является адипоцит [9].

Меланоцитарные новообразования кожи у пациентов детского и подросткового возраста характеризуются постепенным появлением на фоне неизмененного кожного покрова или отчетливо прослеживаемой эволюционной трансформацией врожденных элементов с течением времени.

Среди населения, в целом, частота встречаемости пигментных поражений кожи достигает 90%, число элементов разнится от единичных до нескольких десятков. Несмотря на многообразие пигментных поражений кожи, на долю злокачественной меланомы приходится не более 0,5 – 3%. В подавляющем большинстве случаев (примерно у 70% больных) меланома кожи развивается во

врожденном или приобретенном невусе, при меланозе Дюбрея и только у 28 – 30% больных – на неизменной коже [10 - 11].

В таблице 1 представлена классификация групп меланоцитарных невусов J. Bhawan [11].

Таблица 1. Гистологическая классификация меланоцитарных невусов по J. Bhawan, 1979 [11]

Название	Клинико - морфологическая характеристика
1	2
<i>I. Меланоцитарные невусы эпидермального меланоцитарного происхождения:</i>	
А. Основные типы: 1. Интраэпидермальный (пограничный) невус	Пятно, реже папула округлой или овальной формы с гладкой поверхностью, равномерной пигментацией, чаще без волосяного покрова. Цветовой диапазон варьирует от светло-коричневого до черного. Локализация может быть различной. С течением времени отмечаются естественные процессы невогенеза в виде изменения размеров, цвета.
2. Сложный невус	Переходный тип развития пигментного невуса. Пигментированная папула, возможен папилломатоз, размер до 1 см.
3. Интрадермальный невус	Куполообразное или папилломатозное образование, волосяной покров. Цвет от светло-коричневого до черного, возможен красноватый, белесоватый или полупрозрачный оттенок.
Б. Особые типы: 1. Невус Шпиц (ювенильная меланома, веретеночелюточный или эпителиоидный невус)	Образование характерно для детского или юношеского возраста. Чаще солитарное, красно – коричневого цвета с гладкой или бородавчатой поверхностью. Быстрый рост, но, в то же время, возможна спонтанная инволюция. Характерная локализация – лицо, конечности, туловище, шея.



1	2
2. Невус из баллонообразных клеток	Крайне редкий вид пигментного невуса, не имеет характерных клинических особенностей. При гистологическом исследовании выявляются баллонообразные клетки.
3. Гало-невус (невус Сеттона)	Пигментный невус с периферической зоной депигментации. Может быть врождённым, но чаще возникает у детей и лиц молодого возраста. Представляет собой единичные или множественные пигментные невусы с периферической зоной депигментации, возможна спонтанная регрессия.
<i>II. Меланоцитарные невусы дермального меланоцитарного происхождения:</i>	
А. Монгольское пятно	Голубовато – серое пигментированное пятно на спине или в крестцовой области с тенденцией к возрастной регрессии.
Б. Невус Ота	Диффузное нарушение пигментации кожи вокруг глаз. В 50% случаев является врожденным. Клинически представляет собой массивное синевато – серое пятно или сливающиеся пятна, расположенные на одной стороне лица в зоне иннервации первой и второй ветвей тройничного нерва. Возможно поражение склеры и других тканей глаза, слизистых оболочек носа, щек. Течение длительное, без спонтанной инволюции.
В. Невус Ито	Врожденный невус, клинически и патоморфологически подобный невусу Ота, но располагается в надключичной области, на боковых поверхностях шеи, в области лопатки, дельтовидных мышц.
Г. Голубой невус	Возвышающееся над кожей, полусферическое, плотное образование с гладкой поверхностью, голубого, синего, изредка коричневого цвета с четкой границей, величиной от 0,5 до 2,0 см, без волосяного покрова. Предпочтительная локализация – лицо, конечности, ягодицы. Свойственная голубому невусу окраска обусловлена феноменом Тиндаля.
<i>III. Меланоцитарные невусы смешанного дермального и эпидермального происхождения:</i>	

1	2
Комбинированный невус	Редкий вид меланоцитарного невуса с наличием двух и более вариантов доброкачественных невусов различной локализации.
<i>IV Меланоцитарные невусы - предшественники меланомы:</i>	
А. Врожденный невус	В зависимости от размера выделяют мелкие, средние и гигантские врожденные невусы. Размер увеличивается пропорционально росту ребенка, у взрослых процесс стабилизируется. Гигантский врожденный невус поражает большие площади поверхности кожи головы, шеи, туловища, нижних конечностей. Преобладающий цвет – коричневый, сероватый, черный. Гигантский невус может сопровождаться другими врожденными пороками развития, неврологическими расстройствами и возникновением первичной меланомы мягкой мозговой оболочки. Возможно наличие очагов - сателлитов по периферии основного очага. Имеется риск озлокачествления.
Б. Диспластический невус	Пигментные невусы неправильной формы, с нечеткими границами и неравномерной пигментацией от чёрно – коричневого до розово – красного цвета, диаметром, как правило, более 5 мм. Характерная локализация – спина, нижние конечности, волосистая часть головы, грудная клетка, ягодицы, половые органы.

Отдельным образом классифицированы новообразования специфической локализации, имеющие клинические и морфологические особенности [12-15]. Согласно классификации ВОЗ выделяют генитальный, акральный, невус Мейерсона и рецидивирующий невус (табл. 2).

Таблица 2. Невусы специфической локализации (ВОЗ, 2006) и персистирующий (рецидивирующий) невус

Название	Клинико - морфологическая характеристика
<i>Невусы специфической локализации:</i>	
А) Акральный невус кистей и стоп	Пигментный невус светло – темно – коричневого цвета, размером, как правило, до 8 мм. Клинико-дерматоскопически представлен параллельными пигментированными бороздами. Отсутствие цитологической атипии, асимметрии, субэпителиального плотного лимфоцитарного инфильтрата отличает его от меланомы.
Б) Генитальный невус	Темно – коричневые папулы размером 2 – 4 мм, имеют строение пограничного или сложного невуса. Локализация – влагалище, промежность. Пограничный компонент представлен небольшим числом меланоцитарных гнезд.
В) Невус Мейерсона	Пограничный, сложный, внутридермальный пигментный невус с эритематозной зоной по периферии, которая связана со спонгиозным дерматитом с инфильтрацией эпидермиса и субэпителиальных отделов дермы лимфоцитами и эозинофильными лейкоцитами, сопровождается зудом.
<i>Персистирующий (рецидивирующий) меланоцитарный невус</i>	
Персистирующий (рецидивирующий) меланоцитарный невус	Сложный или интрадермальный невус, рецидивирующий после неадекватной эксцизии. Возникает в сроки от недели до месяца после удаления.

Истинная частота возникновения меланомы кожи на фоне имеющихся доброкачественных меланоцитарных невусов окончательно не установлена. Меланома, являясь опухолью взрослого типа, крайне редко встречается у пациентов пребуллатного и пубертатного возрастов и может иметь сверхагрессивное и резистентное к терапии течение [16].

Не исключается возможность развития меланомы кожи из пигментных новообразований, однако, следует признать, что далеко не каждый меланоцитарный невус является предшественником злокачественного опухолевого процесса. Вероятность малигнизации, позволяющая отнести меланоцитарные невусы к факультативным предмеланомным образованиям кожи, подчеркивает необходимость своевременного распознавания потенциально неблагоприятных пигментных невусов, что позволит избежать диагностических и тактических ошибок в дальнейшем. Потенциал злокачественности невусов и риск развития меланомы не одинаков и непосредственно связан с их клиническими проявлениями и морфологической характеристикой [17-19].

Риск развития меланомы возрастает при появлении клинических признаков активизации невуса. На сегодняшний день определены достоверные и значимые клинические симптомы активизации пигментных невусов. Особое внимание следует уделять ранним признакам возможной трансформации пигментного образования кожи в меланому:

- 1) быстрый рост ранее неизменного или медленно увеличивающегося невуса;
- 2) появление уплотнения в структуре или асимметрии любого участка невуса;
- 3) появление чувства «ощущения» невуса (покалывание, зуд, жжение, напряжение);
- 4) любое изменение уровня пигментации (увеличение, уменьшение);
- 5) появление венчика гиперемии вокруг невуса;
- 6) выпадение волос с поверхности невуса;

7) появление трещин, папилломатозных выростов, кровоточивости невуса [20-24].

Меланома – злокачественная опухоль нейроэктодермальной природы, развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланин. Преимущественно процесс локализуется в коже (90%), значительно реже в сетчатке глаза, редкие случаи приходится на поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), надпочечников, оболочек головного и спинного мозга, слизистых оболочек (полость рта и носа, гортань, перианальная и вульвовагинальная области) [16, 25-27].

Этиологически меланома является гетерогенным заболеванием, развитие которого зависит от взаимодействия как наследственных, так и средовых факторов. Предполагается аутосомно – доминантный тип наследования меланомы кожи, хотя однозначных данных относительно сегрегации этого признака в семьях не существует. Важную роль в возникновении меланомы играет избыточная инсоляция, а именно ультрафиолетовое излучение, вызывающее повреждение молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) клеток кожи, образование свободных радикалов и иммуносупрессию [26-28].

В норме меланоциты выполняют роль светофильтра, при этом ультрафиолетовое излучение повреждает не только кератиноциты кожи, но и сами меланоциты. Поврежденные молекулы ДНК восстанавливаются за счет сложных систем репарации, в случае необратимых повреждений запускается процесс апоптоза клетки, при блокировке которого клетка выживает, а мутации в ДНК меланоцита начинают стремительно накапливаться, запуская процессы трансформации и развития дисплазии. Избыточная инсоляция приводит не только к повреждению кератиноцитов и меланоцитов, но и вызывает специфическую иммуносупрессию, связанную с нарушением функции естественных клеток – киллеров. Поэтому к ультрафиолетовому излучению особенно чувствительны люди с наследственными дефектами систем репарации ДНК, сигнальных путей апоптоза, цикла деления клетки, генов - супрессоров и др. Морфологически малигнизация невуса проявляется ростом

меланоцитов, проникновением их в эпидермис; как правило, в окружности пигментного очага возникает лимфоцитарный инфильтрат [29].

На сегодняшний день установлена связь фототипа кожи с риском развития меланомы, особенно значима взаимосвязь фототипа кожи по Т. Фитцпатрику (табл. 3) и уровня ультрафиолетового излучения [30]

Таблица 3. Фототипы кожи по Фитцпатрику [30]

Фототип кожи	Цвет волос	Цвет кожи	Цвет глаз	Реакция на солнце
<i>I Кельтский тип</i>	Рыжий	Молочно – белый	Светло – зеленый, голубые, серые	Всегда сгорает, нет загара
<i>II Нордический или арийский тип</i>	Светлый	Белый	Зеленый, голубой, серый	Часто сгорает, загорает с трудом
<i>III Темный европейский тип</i>	Коричневый	Светло - коричневый	Карие, серые	Иногда сгорает, средний загар
<i>IV Средиземноморский или южно-европейский тип</i>	Коричневый	Умерено - коричневый	Темно – карие	Редко сгорает, легко загорает
<i>V Индонезийский или средне-восточный тип</i>	Черный	Темно – коричневый	Темный	Очень редко сгорает, очень легко загорает
<i>VI Афроамериканцы</i>	Черный	Черный	Темный	Реакции на солнце нет

У детей, как и у взрослых, выделяют спорадическую и наследственную формы меланомы кожи. На семейную форму заболевания приходится 5 – 14% случаев [31].

Известен целый ряд генов и локусов в хромосомах, мутации в которых способствуют развитию меланомы кожи. Мутации *CDKN2A*, *CDK4*, *MC1R*,

*BRAF*, *NRAS*, *c – KIT*, *PTEN* могут носить герминальный или спорадический характер. По степени реализации фенотипа у носителя гены *CDKN2A*, *CDK4* являются высокопенетрантными с высоким риском возникновения меланомы, гены *MC1R*, *XP*, *BRAF*, *ERCC1*, *XRCC3* — низкопенетрантными с повышенным риском развития меланомы. От 20 до 50% случаев семейной меланомы кожи ассоциированы с герминальными мутациями в гене *CDKN2A*, расположенном на хромосоме 9p21, особенно в семьях, где отмечено три или большее количество больных меланомой кожи [31].

В рамках последних клинических рекомендаций выделены следующие факторы риска развития меланомы кожи:

1. Генотип – белая кожа, светлые (голубые) глаза, светлые волосы и розовые веснушки.
2. Наличие в анамнезе солнечных ожогов.
3. Избыточное воздействие ультрафиолетового излучения.
4. Синдром диспластического невуса.
5. Семейный анамнез меланомы.
6. Меланоцитарные невусы.
7. Фактор множественности невусов (более 50).
8. Пигментная ксеродерма.
9. Личный анамнез меланомы.
10. Мужской пол.

У пациентов детского возраста факторами риска развития меланомы кожи являются следующие:

1. Врожденный гигантский пигментный невус.
2. Семейный анамнез меланомы.
3. Пигментная ксеродерма.
4. Врожденный или приобретенный иммунодефицит [16, 29].

Структура меланоцитарных новообразований кожи у детей, как врожденного, так и приобретенного генеза, крайне разнообразна. Для возможности дерматоскопической дифференциальной диагностики

пигментного невуса и меланомы кожи необходимо распознавание определенных дерматоскопических структур доброкачественных меланоцитарных образований и специфических для меланомы критериев [32-36].

Оценка паттерна, определение патогномичных морфологических критериев возможна при поверхностной микроскопии кожи [37-40].

Методика представляет собой неинвазивную манипуляцию с использованием ручного дерматоскопа с 10-20 – кратным увеличением и цифрового дерматоскопа. Исследуемая область освещается встроенной в дерматоскоп галогеновой лампой. Нижнее стекло дерматоскопа прикладывается к исследуемому участку кожи с небольшим давлением во избежание попадания пузырьков воздуха между инструментом и новообразованием [41-43].

При более подробном рассмотрении клинических и дерматоскопических характеристик большинство врожденных меланоцитарных невусов малого и среднего размера довольно однородны, в то время как гигантские меланоцитарные образования чаще представлены неоднородной «островковой» структурой. Во врожденных невусах присутствуют комбинации двух основных дерматоскопических паттернов – ретикулярного и глобулярного; невусы с ретикулярной структурой наиболее часто локализируются на нижних конечностях, глобулярная структура присуща образованиям на коже головы, шеи и туловища. Другие дерматоскопические паттерны, наблюдаемые при врожденных невусах, включают в себя милиа-подобные кисты, гипертрихоз и перифолликулярные изменения пигмента, в двух третях случаев в структуре образования визуализируются сосудистые включения в виде запятой, точечных и змеевидных сосудов [44, 45].

Приобретенные меланоцитарные невусы в большей степени представлены таким дерматоскопическим паттерном, как ретикулярная сеть (диффузная или пятнистая), периферическая ретикулярная сеть с центральной зоной гиперпигментации, периферическая ретикулярная сеть с центральной



зоной гипопигментации или однородным рисунком. Приобретенные невусы глобулярного строения также можно увидеть дерматоскопически, в них стоит отметить тенденцию к симметричному центробежному росту, при котором периферические глобулы становятся все более разреженными и со временем регрессируют [45].

Голубые невусы являются доброкачественными новообразованиями кожи дермального происхождения. Существует несколько клинических вариантов последних. Дерматоскопические особенности обычных голубых невусов довольно специфичны – однородная синевато-серая, четко очерченная пигментация, которая является диффузной и бесструктурной, то есть без сети, точек, глобул и сосудов. Наличие таких структур, как глобулы или различные цвета, должно быть расценено как подозрение на злокачественный процесс или комбинированный невус [46 – 49].

Пятнистый лентигинозный невус – участок гиперпигментации, на фоне которого расположены более темные пятна (*nevus spilus maculosus*) или папулы (*nevus spilus papulosus*). Образование называют «садом меланоцитов», потому что внутри него возможно развитие многих типов меланоцитарной пролиферации, включая Шпиц – невусы, голубые, сложные, интрадермальные невусы, меланому кожи [50].

Шпиц – невусы у детей могут быть представлены в виде розово - красной или угольно - черной папулы, излюбленные локализации образований – голова и шея [51].

Возможна оценка нескольких дерматоскопических паттернов, включающих толстую (атипичную) ретикулярную сеть, атипичные глобулы, «звездообразную вспышку» и многокомпонентный узор. Архитипический паттерн невуса - Шпиц – феномен «звездообразования» – наблюдается, по крайней мере, в половине случаев. Около 22% Шпиц – невусов имеют диффузную глобулярную структуру и выражено серо – голубую центральную пигментацию [52 - 55].

Для 80% невусов с ореолом депигментации (гало – невусы) наиболее

характерными дерматоскопическими структурами являются глобулы или гомогенный рисунок в центре образования [56-59]. Светло – коричневая и розовая центральная область с пунктирными сосудами иногда визуализируется в полностью регрессировавших невусах [56].

Необходимость дифференциальной диагностики ранних стадий злокачественной меланомы с доброкачественными меланоцитарными образованиями диктует тенденцию к усовершенствованию методов исследования, адаптированных для детей и подростков. Принимая во внимание юный возраст пациентов, метод дерматоскопии как неинвазивной диагностики стоит отнести к методу выбора среди существующих на сегодняшний день.

История метода эпилюминесцентной микроскопии кожи берет свое начало в 1663 г., когда J. Kolhaus впервые был применен микроскоп с целью исследования кровеносных сосудов ногтевого ложа [60]. Во второй половине 19-го века С. Nueter впервые прибегнул к идее использования увеличительного прибора для детального изучения капилляров нижней губы [60].

В 1878 г. E. Abbe и C. Zeiss предложили метод микроскопии кожного покрова с иммерсионным маслом. В 1893 г. методика была трансформирована в микроскопию кожи по P. Unna, определившего, что верхние слои эпидермиса препятствуют проникновению света в дерму [61]. Диффузия света через поверхностные слои кожи и получение изображения структур эпидермиса и верхних отделов дермы достигается использованием водорастворимого масла.

В 1892 г. H. Greenough модифицировал бинокулярный микродерматоскоп, состоявший из двух отдельных окуляров и объективов, расположенных под углом 140°. Этот прибор позволял осмотреть поверхность кожи с 10-172 – кратным увеличением [62].

В период с 1916 по 1920 гг. на основе чертежей O. Muller были созданы первые модели монокулярных и бинокулярных микроскопов. Модели применялись для капилляроскопии кожи [60].

Первое подробное описание микроскопии кожи было сделано J. Saphier, который в 1920 г. ввел термин «дерматоскопия». Свой научно - практический

опыт, накопленный в клиниках Вены и Мюнхена, ученый в 1920 – 1921 гг. представил в ряде научных статей. Данный интервал времени знаменуется первыми упоминаниями о таких морфологических структурах меланоцитарных образований кожи, как пигментная сеть и глобула [62-63].

В 50 – х гг. XX в. L. Goldman продолжил дальнейшее усовершенствование метода поверхностной эпилюминесцентной микроскопии кожи, проведя анализ использования диагностической методики при дерматозах и опухолях кожи [61]. L. Goldman разработал и применил несколько приборов собственного производства для диагностики меланоцитарных невусов и меланомы кожи. Основным недостатком устройств был слабый источник света.

В 1952 г. в Германии F. Ehring продолжил изучение дерматоскопии и ввел термин «прижизненное гистологическое исследование кожи» [61]. В 1958 г. O. Gilje и соавт. исследовали возможности поверхностной эпилюминесцентной микроскопии кожи при воспалительных заболеваниях [61]. Группа ученых под руководством W. Cunliffe и W. Knoth подхватили изучение данных вопросов.

Исследователем H. Pehamberger и коллегами в 1987 г. был разработан первый дифференциально – диагностический алгоритм (pattern analysis), основой которого были дерматоскопические структурные особенности доброкачественных и злокачественных пигментированных образований кожи [64]. Дерматоскопическое исследование поражения кожи проводилось с помощью стереомикроскопа, позволяющего получать трехмерное изображение всех структурных элементов с увеличением от 6 до 40 раз. В процессе исследований были определены основные и дополнительные дерматоскопические паттерны пигментированных новообразований кожи, которые были сопоставлены с данными морфологической верификации операционного материала. Анализ структурного паттерна позволил проводить дифференциальную диагностику меланоцитарных и не меланоцитарных, а также доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи по характерной дерматоскопической картине [64, 65].

Первая рабочая встреча по проблемам дерматоскопии, состоявшаяся в Гамбурге в 1989 г., была ознаменована разработкой рекомендаций, включающих дерматоскопические признаки меланомы кожи. К патогномичным признакам злокачественного процесса, выявляемым с помощью поверхностной микроскопии, были отнесены следующие: нерегулярная ретикулярная сеть, неравномерные точки, пигментные пятна и полосы, «бело – голубая вуаль», неравномерное распределение пигмента, области регресса и атипичные сосуды новообразования [61 - 63].

Дальнейшее развитие метода дерматоскопии было связано с изобретением нового оборудования для проведения эпиллюминесцентной микроскопии кожи. Начиная с 1990 г., широкое использование ручного дерматоскопа привело к реальному увеличению числа случаев выявления и клинического наблюдения ранних форм меланомы кожи [65].

В 1987 г. с момента создания первого дифференциально – диагностического алгоритма (Pattern analysis) группой ученых во главе с Н. Rehamberger начинается современная история дерматоскопии [65].

В 1994 г. W. Stolz и соавт. на основе клинического правила ABCD разработали дерматоскопический дифференциально – диагностический алгоритм для диагностики меланомы кожи. Был проведен статистический анализ 31 дерматоскопического критерия при исследовании 157 доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи. В результате исследования каждому признаку (асимметрия, границы новообразования, цвет, дермоскопические структуры) было присвоено определенное количество баллов, которое необходимо было умножить на соответствующий коэффициент (табл. 4) [66 - 70].

Таблица 4. Дерматоскопическое правило ABCD W. Stolz, 1994 [66]

Правило ABCD W. Stolz, 1994		
Признак	Оценка	Баллы; весовой коэффициент
А – асимметрия	Отсутствие асимметрии (0) Асимметрия по одной (1) оси или по двум (2) осям Учитываются цвет, очертания, и наличие различных структур.	0 – 2; 1,3
В – границы	Пигментное образование делится на 8 равных частей, подсчитывается число сегментов с резким обрывом пигментных структур (от 0 до 8)	0 – 8; 0,1
С – распределение цвета	Количество цветов (белый, красный, светло – коричневый, темно – коричневый, голубой / серый, черный)	1 – 6; 0,5
Д – дерматоскопические структуры	Пигментная сеть, глобулы, точки, бесструктурная зона / бело-голубая вуаль, псевдоподии	1 – 5; 0,5

При суммировании относительных единиц каждого признака определяется общее количество баллов (TDS – Total Dermoscopy Score). Если сумма относительных единиц превышает 5,45, то точность диагностики меланомы составляет 92,2% [66].

Таким образом, современное усовершенствованное дерматоскопическое исследование открывает новые возможности в дифференциальной диагностике меланоцитарных новообразований кожи. Однако для правильной оценки диагностических параметров, которые входят в pattern analysis и дерматоскопическое правило ABCD, требуются специальная подготовка и многолетний клинический опыт по использованию метода дерматоскопии в онкодерматологии, что определило дальнейший диагностический поиск. Новый дерматоскопический алгоритм был представлен S. Menzies и соавт. в 1996 г. Особенностью алгоритма была возможность применения последнего как

начинающими, так и опытными специалистами [67]. В процессе исследования 62 меланом кожи и 159 клинически атипичных доброкачественных пигментных невусов кожи были изучены 72 дерматоскопических признака. Статистический анализ материала позволил выделить 11 значимых дерматоскопических паттернов, на основе которых был разработан 11 – позиционный тест S. Menzies (табл. 5) [68].

Таблица 5. 11 - позиционный тест S. Menzies, 1996

11 - позиционный тест S. Menzies, 1996	
Признак	Характеристика
Негативные признаки	- симметрия пигментации; - один цвет.
Позитивные признаки	- бело - голубая вуаль; - множественные коричневые точки; - псевдоподии; - радиальные полосы; - шрамоподобная депигментация; - периферические черные точки и глобулы; - множественные цвета (5-6); - множественные голубые / серые точки; - утолщенная сеть;

Все диагностически значимые признаки могут быть выявлены при проведении поверхностной микроскопии кожи. Определение риска злокачественности основано на наличии или отсутствии критериев. Отсутствие отрицательных или негативных признаков и наличие  $\geq 1$  положительного являются диагностически значимыми для меланомы. Чувствительность и специфичность метода составляет 92% и 71% соответственно [69-70].

В 1998 г. G. Argenziano и соавт. представили дерматоскопический 7 – позиционный тест, в основу которого было положено рандомизированное исследование 342 меланоцитарных новообразований кожи (117 меланом и 225

клинически атипичных невусов) [71]. Дерматоскопические признаки меланомы по G. Argenziano делят на большие и малые (табл. 6).

Таблица 6. 7 - позиционный тест G. Argenziano, 1998

7 - позиционный, тест		
Критерии	Характеристика	Баллы
Большие критерии	- атипичная пигментная сеть;	2
	- бело - голубая вуаль;	2
	- атипичный сосудистый рисунок.	2
Малые критерии	- неравномерные полосы;	1
	- неравномерная пигментация;	1
	- неравномерные точки / глобулы;	1
	- признаки спонтанной регрессии.	1

При сумме баллов, равной 3 и более, чувствительность и специфичность диагностического теста в определении меланомы кожи составляет 95% и 75% соответственно [71].

В дальнейшем на Консенсусной конференции по дерматоскопии (Рим, Италия, 2001) было выделено три основных дерматоскопических признака, отличающих меланому от доброкачественных пигментных образований кожи (табл. 7) [61].

Таблица 7. 3 - балльная система оценки S. Argenziano, H.P. Soyer, R. Jhr

3 - балльная система оценки	
Признаки	Определение
Асимметрия	Асимметрия пигментации и строения по одной или двум осям
Атипичная сеть	Пигментная сеть с отверстием неправильной формы и утолщенными линиями
Бело - голубые структуры	Любые структуры голубого и / или белого цвета

Статистический анализ показал, что наличие любых двух признаков является диагностически значимым для меланомы кожи. Трехбалльная система

оценки была разработана в качестве метода скрининга. Для выявления меланомы кожи чувствительность применяемого метода должна быть гораздо выше его специфичности [61].

В литературе представлены описания ряда исследований, целью которых является оценка роли поверхностной микроскопии в дифференциальной диагностике меланоцитарных новообразований кожи [72-74].

В статье «Малый врожденный диспластический невус как предвестник меланомы кожи» Медицинского Института Министерства внутренних дел (София, Болгария) описаны следующие факторы риска развития злокачественной меланомы в детском возрасте: более 50 меланоцитарных невусов, клинически атипичные поражения, семейный анамнез меланомы, чрезмерное воздействие ультрафиолетового излучения, светлая кожа и глаза, иммуносупрессия. Риск развития меланомы, возникающей в больших и гигантских врожденных меланоцитарных невусах, составляет примерно 2 – 5% в течение всей жизни [72].

Несмотря на определенную сложность, правильная диагностика пигментных поражений кожи у детей имеет важное значение для успешного клинического исхода, предотвращения нецелесообразного хирургического иссечения и прогноза.

В течение первых нескольких лет жизни меланоцитарные образования кожи у детей претерпевают естественные изменения в ходе невогенеза, что в подавляющем большинстве случаев не несет риска малигнизации процесса [72].

Первые два десятилетия жизни отличаются появлением и ростом меланоцитарных образований кожи, что делает этот период особенно важным. Научный интерес представляет исследование «Изучение пигментных невусов у детей, значение в диагностике злокачественной меланомы кожи», проведенное в 2016 г. школой изучения невусов у детей «SONIC – Study of Nevi in Children» [73]. Работа является популяционной и документирует дерматоскопическую и клиническую эволюцию невусов в детском и подростковом возрасте с течением времени. В статье представлены различные морфологические вариации



образований, упомянута фраза «nevi volatility in childhood» («волатильность невуса в детском возрасте»). Авторами подтверждается трудность клинической диагностики доброкачественных пигментных образований кожи у детей, подчеркивается актуальность современных неинвазивных инструментальных методик.

Международным издательством «Elsevier» опубликована работа «Дерматоскопия доброкачественных и злокачественных новообразований кожи в педиатрической популяции» [74]. Авторами отмечена уникальность изучаемой возрастной когорты, заключающаяся в динамических сменах фаз невогенеза меланоцитарных невусов. Многие доброкачественные меланоцитарные образования кожи могут проявлять клинические признаки, имитирующие злокачественную меланому, что, в свою очередь, может явиться показанием к нецелесообразной биопсии. Авторами работы сделан вывод о высокой оценке метода, увеличивающего чувствительность и специфичность визуальной диагностики меланомы кожи. Одной из подобных диагностических опций является поверхностная микроскопия. К примеру, точность дерматоскопической диагностики Шпиц – невуса составляет 93% по сравнению с 56% при осмотре «невооруженным глазом».

Эволюционные изменения меланоцитарных новообразований кожи отражены в работе сотрудников кафедры дерматовенерологии Университета Безмиалема Вакифа, описывающей четырехлетний опыт динамического дерматоскопического наблюдения за 100 пациентами с пигментными поражениями кожи, суммарное число невусов которых составило 504 [75]. Наиболее распространенными дерматоскопическими паттернами были следующие: гомогенный (n = 193; 38,3%), глобулярный (n = 92; 18,3%), ретикулярный (n = 86; 17,1%), глобулярно – гомогенный (n = 78; 15,5%), ретикулярно – гомогенный (n = 48; 9,5%), ретикулярно – глобулярный (n = 1; 0,2%), по типу булыжной мостовой (n = 6; 1,2%). При дерматоскопическом анализе пигментные поражения ретикулярной структуры коррелировали с

пограничными типами невусов, в то время как глобулярный рисунок определялся в элементах эпидермо – дермальной природы.

Докторами Болонского университета (Болонья, Италия) в 2016 г. была опубликована работа на тему «Шпиц – невусы и другие шпицоидные новообразования у детей: обзор данных о заболеваемости и диагностических критериях», в которой авторами были подробно описаны клинические, дерматоскопические, патоморфологические особенности Шпиц – невусов кожи [76].

В 1948 году Софи Шпиц впервые описала Шпиц – невусы как «детскую или ювенильную меланому» [76]. Несколько позже были представлены первые патоморфологические особенности шпицоидных новообразований и процесс был охарактеризован как доброкачественный [76]. Более поздние работы и современные труды по изучению шпицоидных невусов направлены на изучение молекулярно – генетического и дерматоскопического профиля новообразований. Основные исторические моменты изучения Шпиц – невусов отражены на рисунке 2.

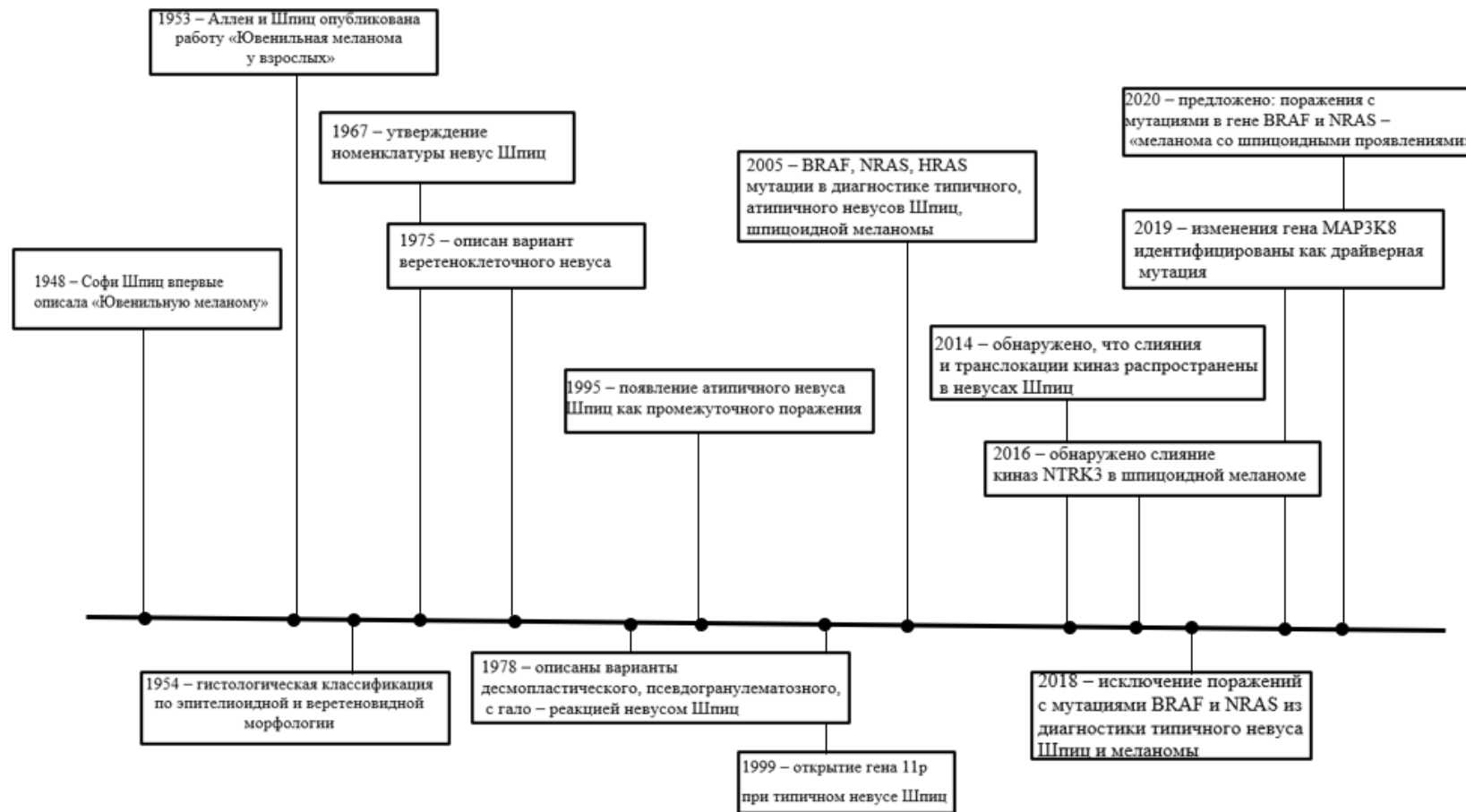


Рисунок 2. Основные исторические моменты в изучении шпицoidных новообразований кожи

Шпиц - невусы обычно представляют собой одиночные поражения, представленные в двух основных вариантах: амеланотический и пигментированный. У детей в большинстве случаев новообразование возникает в виде быстро растущей папулы розоватого / красного цвета, с возрастом чаще наблюдаются гиперпигментированные папулы или бляшки темно-коричневого / черного цвета, локализованные на туловище или конечностях [77-80].

Сотрудниками Американской академии дерматологии в 1992 г. описано, что дерматоскопия улучшает точность диагностики пигментированных невусов Шпиц с 56% до 93% [81]. В 53% случаев дерматоскопического анализа элемента визуализируется паттерн «звездообразования», второй по частоте встречаемости структурой являются глобулы (22%) в виде серо-коричневой и синей пигментации в центре образования с ободком периферических коричневых глобул. Неравномерное распределение цвета, структуры, включения по типу «белой – голубой вуали» могут быть выявлены в 25% случаев шпицидных образований. В подавляющем числе случаев классический розовый Шпиц - невус дерматоскопически представлен сосудистым компонентом. Предполагается естественная трансформация дерматоскопической картины шпицидных невусов на разных этапах невогенеза [76].

В работе американских исследователей по изучению шпицидных новообразований впервые представлена последняя система классификации, согласно которой опухоли Шпиц включают в себя доброкачественные невусы Шпиц, атипичные невусы Шпиц как опухоли промежуточного злокачественного потенциала и шпицидную меланому кожи [82]. Каждая группа образований характеризуется рядом клинических и дерматоскопических особенностей.

Вне зависимости от морфологического подтипа шпицидные новообразования кожи могут возникнуть в любой части тела, но наиболее

частой локализацией являются, как правило, кожные покровы лица, шеи и нижних конечностей (рис. 3) [83].

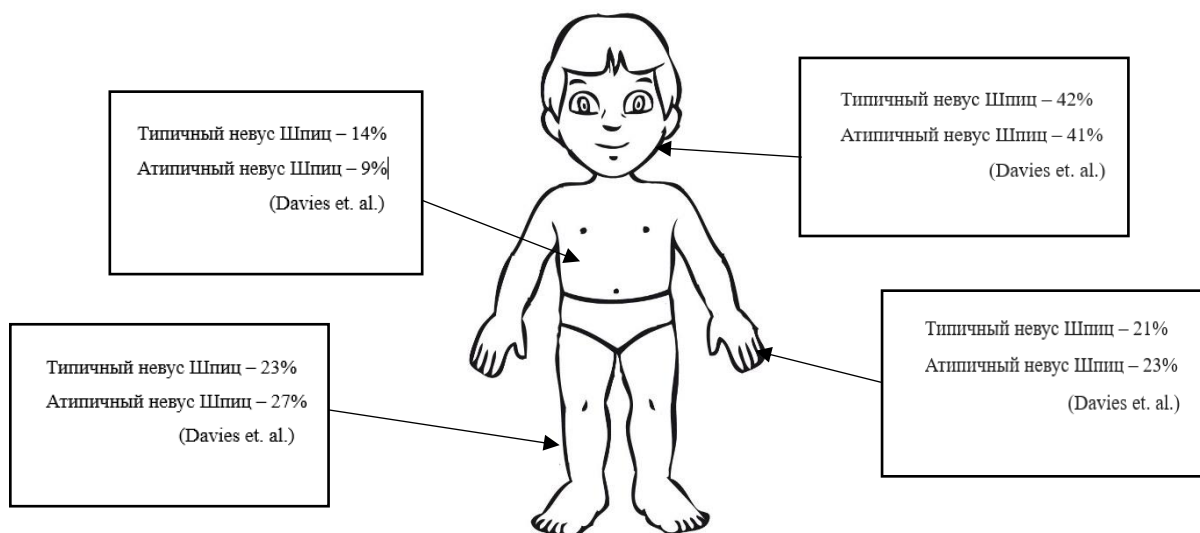


Рисунок 3. Характерная локализация шпицеидных новообразований кожи типичного (доброкачественного) и атипичного невусов Шпиц у детей

Доброкачественные невусы Шпиц имеют наименьший диаметр, не превышающий в большинстве случаев 6 мм, форма образований плоская или куполообразная, цветовой компонент разнится от телесного, розоватого до темно - коричневого и черного. Атипичные невусы Шпиц имеют более крупный диаметр (от 5 до 10 мм) и характеризуются гистологической атипией. По форме промежуточный вариант невуса может проявляться в виде бляшки, узелка, цвета которых широко варьируют. Шпицеидные меланомы у детей характеризуются, как правило, наибольшим диаметром, превышающим 1,05 см, хотя описаны и мелкие формы меланомы [83].

Дерматоскопически шпицеидные образования представлены звездчатым, глобулярным, многокомпонентным, гомогенным и сосудистым паттернами [84].

Не все шпицеидные новообразования у пациентов детского возраста подлежат удалению, многие элементы подвергаются динамическому

дерматоскопическому мониторингу с отслеживанием естественной эволюции элементов [84].

В 2013 г. в журнале «Pediatric Dermatology» был опубликован обзор литературы на тему «Дерматоскопия в практике детского дерматолога», в котором была отмечена высокая информативность поверхностной микроскопии кожи в качестве метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований кожи [85].

Авторами работы была отмечена актуальность динамического наблюдения за меланоцитарными образованиями кожи, при дерматоскопии которых визуализируется доброкачественный паттерн и однородная структура поражения (табл. 8).

Таблица 8. Основные дерматоскопические паттерны доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи

Дерматоскопическая структура	Характеристика
 <p data-bbox="284 1480 576 1518">Ретикулярная сеть</p>	<p data-bbox="651 1272 1469 1503">Рассеянная однородная сеть с равномерной толщиной и цветом линий. Отверстия сети имеют относительно одинаковый размер. Сеть имеет тенденцию к исчезновению по периферии.</p>
 <p data-bbox="284 1816 576 1917">Неоднородная ретикулярная сеть</p>	<p data-bbox="651 1603 1469 1765">Сеть с однородной толщиной и цветом линий, но не является непрерывной в следствие наличия однородных бесструктурных зон.</p>

Таблица 8. Продолжение


 <p>Двухкомпонентность</p>	<p>Поражения, состоящие из двух разных паттернов (ретикулярно – глобулярный, ретикулярный или глобулярный). Половина поражения имеет один рисунок, другая половина – другой.</p>
 <p>Периферическая сеть с центральной гипопигментацией</p>	<p>Относительно однородная сеть на периферии поражения с центральной однородной и гипопигментированной бесструктурной областью.</p>
 <p>Периферическая сеть с центральной гиперпигментацией</p>	<p>Относительно однородная сеть на периферии поражения с центральным однородным и гиперпигментированным пятном.</p>
 <p>Глобулы</p>	<p>Глобулы одинаковой формы, размера и цвета симметрично распределены по всему поражению.</p>

Таблица 8. Продолжение

 <p>Периферическая ретикулярная сеть с глобулами в центре</p>	<p>Относительно однородная сеть на периферии поражения с центральными глобулами.</p>
 <p>Периферические глобулы, центральная сеть/гомогенная область</p>	<p>Центральный ретикулярный или однородный компонент, однородные глобулы по периферии.</p>
 <p>Однородная коричневая, желто – коричневая или синяя пигментации</p>	<p>Диффузная бесструктурная зона коричневого / желто – коричневого / синего цвета.</p>
 <p>Мультикомпонентность</p>	<p>Симметрично расположенные глобулы, сеть, пятна, точки, вуаль, структуры регресса, бесструктурные области (необходимо наличие 3 или более из них).</p>



Таблица 8. Продолжение

 <p>«Звездная вспышка»</p>	<p>Полосы (радиальные струйки или псевдоподии) по периметру поражения в виде «звездной вспышки».</p>
---	--

Структуры, отличающиеся от доброкачественных, особенно с присутствием характерных признаков малигнизации, специфических для меланомы, являются показанием для выполнения биопсии образования с патоморфологической верификацией процесса (табл. 9).

Таблица 9. Атипичные дерматоскопические паттерны меланоцитарных новообразований кожи



Дерматоскопическая структура	Описание
 <p>Атипичная пигментная сеть</p>	<p>Сеть из коричневых линий с расширенными, утолщенными или затемненными участками, возможен резкий обрыв на периферии</p>
 <p>Полосы</p>	<p>Линейные и радиально ориентированные пигментированные выступы, локально расположенные на периферии поражения</p>

Таблица 9. Продолжение

 <p>Негативная пигментная сеть</p>	<p>Гипопигментированные линии, образующие сеть, и темные области, заполняющие «дыры»</p>
 <p>Кристаллические структуры</p>	<p>Тонкие белые блестящие линии, обычно организованные ортогонально, видимые только при дерматоскопии в поляризованном свете</p>
 <p>Атипичные точки и глобулы</p>	<p>Темные, круглые или овальные структуры различной формы, размера, цвета и распределения внутри поражения</p>
 <p>Не центрально расположенное пятно</p>	<p>Темные участки диффузной пигментации неправильной формы, острые края или эксцентричные участки</p>

Таблица 9. Продолжение

 <p>Сине-белые структуры над возвышениями</p>	<p>Бело-синие области, расположенные над приподнятыми или утолщенными участками поражения</p>
 <p>Зоны регресса</p>	<p>Шрамовидные области и / или зернистость на плоских или тонких участках поражения в виде сине – белой вуали.</p>
 <p>Атипичные сосудистые структуры</p>	<p>Молочно – красные области и точечные, линейные или скрученные красные сосуды разного размера</p>
 <p>Периферические коричневые бесструктурные области</p>	<p>Периферически расположенные светло-коричневые или коричневые участки различной формы без заметных структур</p>

Неаполитанскими исследователями в 2020 г. опубликована работа по переоценке биологического значения врожденных меланоцитарных невусов

[86]. Средние и гигантские врожденные меланоцитарные невусы наблюдаются, как правило, с самого рождения, в то время как малые могут быть замечены в периоде первого десятилетия жизни ребенка [87]. Большая часть врожденных меланоцитарных невусов любого размера сохраняется в течение жизни, однако некоторые образования, в частности локализирующиеся в подногтевой пластине или акральные невусы, могут быть подвержены инволюции. В статье отражено разделение врожденных меланоцитарных невусов на образования синего и не синего типов. Невусы первого типа включают монгольское пятно, невус Ота, невус Ито. Врожденные невусы не синего типа носят название поверхностных, что является их основным отличием от меланоцитарных образований первого типа [86].

Дерматоскопически малые врожденные меланоцитарные невусы представлены плоскими или слегка выпуклыми образованиями, типичной структурой которых является глобула. Наличие коричневых глобул по периферии – признак роста образования. С течением времени дерматоскопическая картина невусов претерпевает ряд изменений: периферические глобулы исчезают, паттерн по типу «булыжной мостовой» становится явным по всей поверхности элемента. Средние и гигантские врожденные меланоцитарные невусы представлены глобулярной, ретикулярной или комбинированной структурами. В работе сделан акцент на способность к созреванию одних и спонтанной регрессии других пигментных новообразований кожи. Авторами выдвинуто предположение о взаимосвязи невогenezа с глубиной расположения меланоцитов. Вероятно, дермальные меланоциты имеют тенденцию к созреванию, а эпидермальные более склонны к регрессу. Исследователями также подчеркнута догматичность знаний о риске развития меланомы кожи в существующих гигантских врожденных меланоцитарных невусах [86, 87].

В одном из самых масштабных исследований с участием более 6500 пациентов со средними и гигантскими врожденными невусами у 0,7% детей

развилась меланома кожи, медиана возраста пациентов с меланомой составила 7 лет [88].

Тенденции в диагностике злокачественных опухолей кожи у детей отражены в обзоре американских исследователей, опубликованном в 2020 г. изданием «Current opinion» [89].

Злокачественные опухоли кожи у пациентов детского возраста, являясь крайне редкой патологией, обладают исключительными факторами риска развития, а также эпидемиологическими и клиническими особенностями. Корректная диагностика злокачественного процесса у юных пациентов требует использования специфических, адаптированных для данной возрастной категории диагностических критериев. Рядом исследований доказано, что педиатрическая меланома, как правило, представлена амеланотичным пятном или узловым элементом телесного, розового, красноватого цветов, характеризуется более высокой гистопатологической стадией и большей глубиной по Бреслоу по сравнению с меланомой кожи у взрослых. Базальноклеточная карцинома, плоскоклеточный рак кожи у детей тесно связаны с генетическими абберациями и иммуносупрессией как наследственного, так и ятрогенного генеза [89].

Меланома, проявляющаяся в детстве, имеет важные клинические отличия по сравнению с меланомой, проявляющейся в подростковом возрасте, и обе должны оцениваться иначе, чем у взрослых [89, 90].

В 2013 г. группой американских коллег (Сан-Франциско, США) в оригинальной работе впервые было представлено модифицированное правило ABCDE, адаптированное для пациентов детского возраста [91]. Когорта пациентов составила 70 человек (60 меланом, 10 опухолей кожи неоднозначного гистологического подтипа). Авторами были применены консервативные пороговые значения для определения субъектов препубертатного (10 лет и менее) и пубертатного (11-19 лет) периодов в соответствии с нормативными значениями. В группу А были включены пациенты препубертатного возраста ( $n = 19$ ), в группу В – пациенты от 11 до

19 лет (n = 51). Помимо дерматоскопической картины были проанализированы фенотип кожного покрова по Фитцпатрику, раса, история болезни, предполагаемые факторы риска развития меланомы (диспластические или многочисленные меланоцитарные невусы, фенотип, чувствительный к солнечному свету, семейный анамнез меланомы, дефекты репарации ДНК, иммуносупрессия, ультрафиолетовое излучение и злокачественные новообразования в анамнезе) [91].

По результатам исследования авторами отмечено, что общепринятые критерии ABCD охватывают менее половины клинических характеристик меланом у детей младшего возраста и менее 60% наблюдаемых у детей старшей возрастной категории. Опираясь на вышеизложенное, было предложено иное, модифицированное, правило ABCDE (табл. 10).

Таблица 10. Правило ABCDE Kelly M. Cordoro et al. (2013)

Признак	Правило ABCDE
А	амеланоз
В	кровооточивость, папулонодулярные поражения
С	однородность цвета
Д	de novo, любой диаметр
Е	эволюция

Исследователями сделан вывод о неадекватном текущем подходе с использованием общепринятых критериев к выявлению меланомы кожи у детей, особенно препубертатного периода [91].

Сосудистые новообразования кожи у пациентов детского возраста представлены широким профилем морфологических вариантов. Ранняя и точная диагностика является наиболее корректной для определения стратегии лечения пациентов данной группы [92-94]. В некоторых случаях, в

особенности при классическом варианте стадийного развития инфантильной гемангиомы, у ребенка возможна клиническая идентификация. Однако при атипичной клинической картине, стремительном росте, схожими с течением злокачественного процесса, диагностический этап может быть затруднен и процесс интерпретирован некорректно [94-96].

В 2021 г. опубликовано многоцентровое исследование по оценке дерматоскопических особенностей четырех типов кожных сосудистых аномалий у 279 пациентов детского возраста [97]. В работе представлена дифференциальная диагностика при помощи вспомогательного диагностического метода – эпилюминисцентной микроскопии [97].

Такие сосудистые аномалии, как инфантильная гемангиома, капиллярно – лобулярная гемангиома (КЛГ), ангиокератома, вишневая ангиома могут иметь схожие клинические проявления. Метод эпилюминисцентной микроскопии кожи позволяет оценить характерные морфологические особенности элементов и, тем самым, осуществить дифференциально диагностическую опцию [97].

В соответствии с последней классификацией сосудистых аномалий Международного общества сосудистых аномалий ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) инфантильная гемангиома, капиллярно – лобулярная гемангиома являются доброкачественными сосудистыми опухолями, ангиокератома – условно неклассифицированной сосудистой аномалией, вишневая ангиома не включена в текущую классификацию. Первому в ряде случаев свойственен пролиферативный рост элемента с последующим самопроизвольным регрессом, в то время как сосудистые мальформации стабильны в течение длительного периода времени [98].

Наиболее распространенной формой сосудистых новообразований кожи у детей являются инфантильные гемангиомы с частотой патологии в популяции 2 – 4,5% [99]. Дерматоскопически инфантильные гемангиомы характеризуются лакунами красного цвета, красным / красно-синим / красно-

белым фоновым компонентом, линейно изогнутыми, серпигиозными, спиралевидными сосудами [100, 101] (рис. 4).

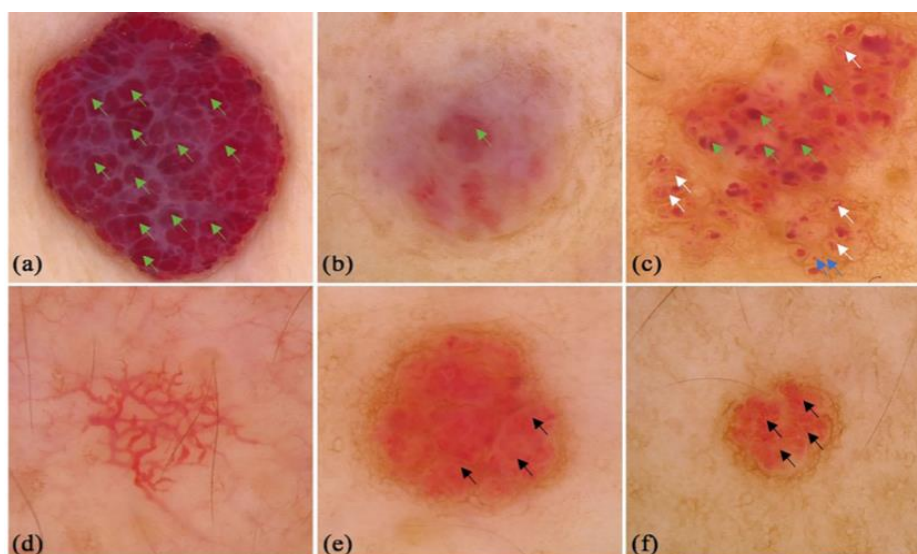


Рисунок 4. Дерматоскопическая картина инфантильных гемангиом. а) красно-белый фон, сгруппированные красные лакуны (зеленые стрелки); б) красно-белый фон, красные лакуны (зеленые стрелки); в) красный фон, красные лакуны (зеленые стрелки), красные глобулы (синие стрелки) и спиралевидные сосуды (белые стрелки); д) сетчатое распределение сосудов; е) сгруппированные змеевидные сосуды (черные стрелки); ф) змеевидные сосуды (черные стрелки) [97]

Вишневые ангиомы, также известные как вишневые гемангиомы, взрослые гемангиомы или старческие ангиомы (их количество имеет тенденцию увеличиваться с возрастом) представляют собой папулы вишнево – красного цвета с аномальным разрастанием сосудов. Цветовой компонент лакун варьирует от красных, до красновато-коричневых и красновато - синих [97] (рис. 5).



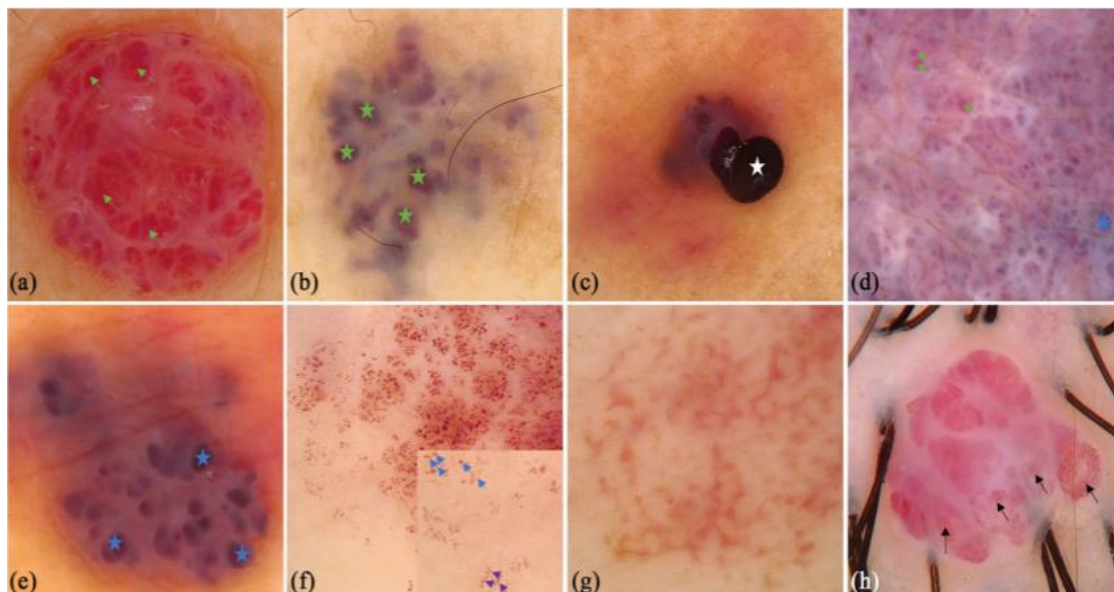


Рисунок 5. Дерматоскопическая картина вишневой ангиомы. а) типичная дерматоскопическая картина: красный фон, сгруппированные красные лакуны (зеленые стрелки); б) красно - белый фон, красно – коричневые лакуны (зеленые стрелки); в) красный фон, черная область (белые звезды); д) красно – голубой фон, сгруппированные красные (зеленые стрелки) и красно – голубые лакуны (синие звезды), белая поверхность; е) красно – голубой фон, красно – голубые лакуны (синие стрелки), белая поверхность; ф) красный фон, красные глобулы (синие стрелки) и изогнутые сосуды (фиолетовые стрелки); г) сетчатое распределение сосудов; h) сгруппированные змеевидные сосуды (черные стрелки) [97]

Ангиокератома представляет собой редкую сосудистую мальформацию верхних слоев дермы, имеющую отчетливую клиническую картину в виде темного узелка или пятна, имитирующего атипичную картину, характерную для меланомы или базально – клеточной карциномы. Цветовой компонент лакун может быть красным, темно – фиолетовым, темно – синим и черным, по периферии лакун возможна беловатая вуаль. Описана мимикрия под дерматоскопические признаки дерматофибромы в виде пигментной сети из-за гиперпигментированных сетчатых гребней по периферии. Вероятность

ложного диагноза меланомы кожи у пациентов с ангиокератомой достигает 20% [102] (рис. 6).

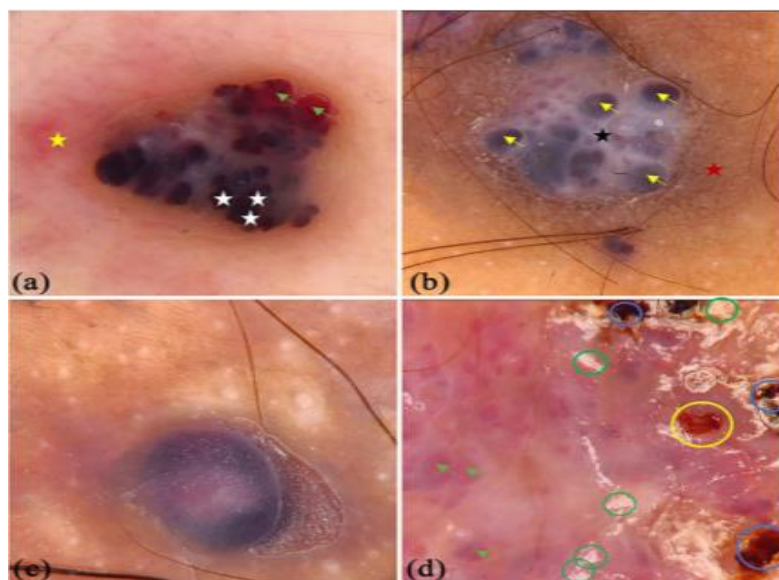


Рисунок 6. Дерматоскопическая картина ангиокератомы. а) сгруппированная черная область (белые звезды) и красные лакуны (зеленые стрелочки), легкий белый занавес, периферическое покраснение (желтые звезды); б) темно фиолетовые лакуны (желтые стрелки), белая поверхность (черные звезды); в) темно – синяя лакуна; д) красная лакуна (зеленые стрелки), белые чешуйки (зеленые круги), темно – красные струпья (синие круги), кровотечение (желтые круги) [97]

Капиллярно – лобулярная гемангиома является распространенной доброкачественной сосудистой опухолью, корректная диагностика которой в большинстве случаев возможна на основании анамнеза и клинического осмотра. Однако, согласно данным литературы, в 38% случаев при инициальной оценке процесс может быть неверно интерпретирован и расценен как злокачественный. Классический дерматоскопический паттерн КЛГ характеризуется однородной областью красно – белого / красного цвета. Возможно присутствие белого воротника по периферии, соответствующего гиперпластическому эпителию. Эрозии, кровотечения и струпья также являются общими клиническими признаками КЛГ, но часто приводят к

ошибочному диагнозу в пользу злокачественных новообразований кожи (рис. 7) [99, 103].

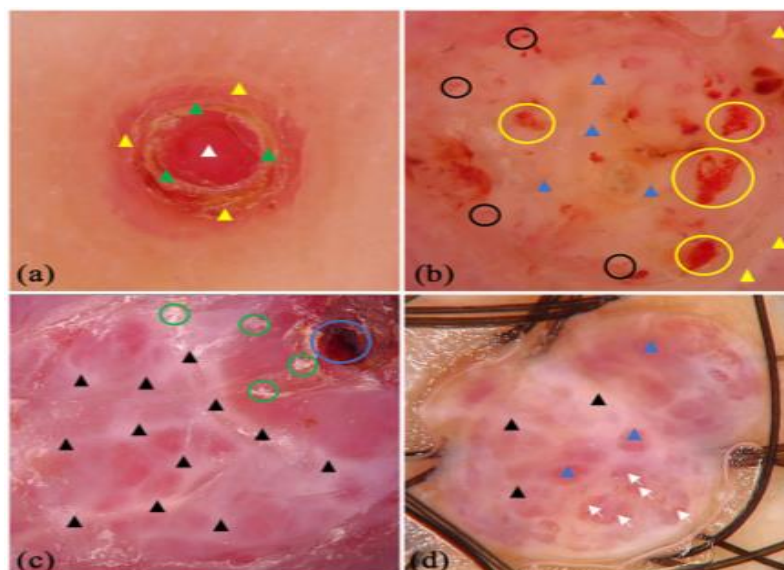


Рисунок 7. Дерматоскопическая картина капиллярно – лобулярной гемангиомы. а) красная гомогенная область (белый треугольник), желтые струпья (зеленые треугольники), воротниковый узор (желтые треугольники); красно – белая гомогенная область (синие треугольники), белый воротниковый узор (желтые треугольники), сосудистые структуры (черные круги) и кровотечение (желтые круги); с) линии «белые рельсы» (черные треугольники), темно – красные струпья (синие круги) и белые чешуйки (зеленые круги); d) красно – белая гомогенная область (синие треугольники) и линии «белые рельсы» (черные треугольники), змеевидные сосуды (белые стрелки) [97]

## Резюме

Анализируя данные отечественной и зарубежной литературы, стоит отметить, что несмотря на вариабельность морфологического паттерна, новообразования кожи у детей и подростков имеют, как правило, доброкачественный потенциал.

Отчетливо прослеживаемая эволюционная трансформация кожных образований требует тщательного дифференциально диагностического подхода с пониманием возможной этапной атипии и риска злокачественности того или иного морфологического варианта.

Дерматоскопическое исследование, как метод неинвазивной диагностики, стоит отнести к методу выбора среди существующих на сегодняшний день методик.

Диагностические дерматоскопические алгоритмы в большинстве случаев адаптированы для взрослой категории населения и полагаются на морфологические особенности новообразований, не отражая естественные эволюционные особенности, полиморфизм и структурную атипию, присущие пациентам детского возраста, что особенно подчеркивает актуальность поиска новых методик, способных установить тип новообразования на доинвазивном этапе, оценить риск злокачественности и определить тактику ведения пациента.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научно-квалификационное исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации на базе детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Работа была одобрена на заседании локального этического комитета (выписка № 42 из протокола заседания Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России от 28.10.2020). Добровольное информированное согласие на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий было получено в письменном виде от всех пациентов и/или их законных представителей.

### Общая информация

В исследование были включены сведения о 65 пациентах детского возраста с новообразованиями кожи меланоцитарного и сосудистого генеза, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» с 2016 по 2022 гг. Согласно дизайну исследования пациентам проводилось клиническое и дерматоскопическое исследование, удаление новообразования и морфологическая верификация. Показания для удаления были различны: от присутствия признаков поверхностной травматизации новообразований до наличия атипичной дерматоскопической картины, требующей патоморфологического и иммуногистохимического анализов. Исследуемую группу составили дети и подростки со сложным ( $n = 22$ ), дермальным ( $n = 30$ ), голубым невусами ( $n = 2$ ), невусом Шпиц/Рида ( $n = 4$ ) и КЛГ ( $n = 7$ ) (рис. 8).

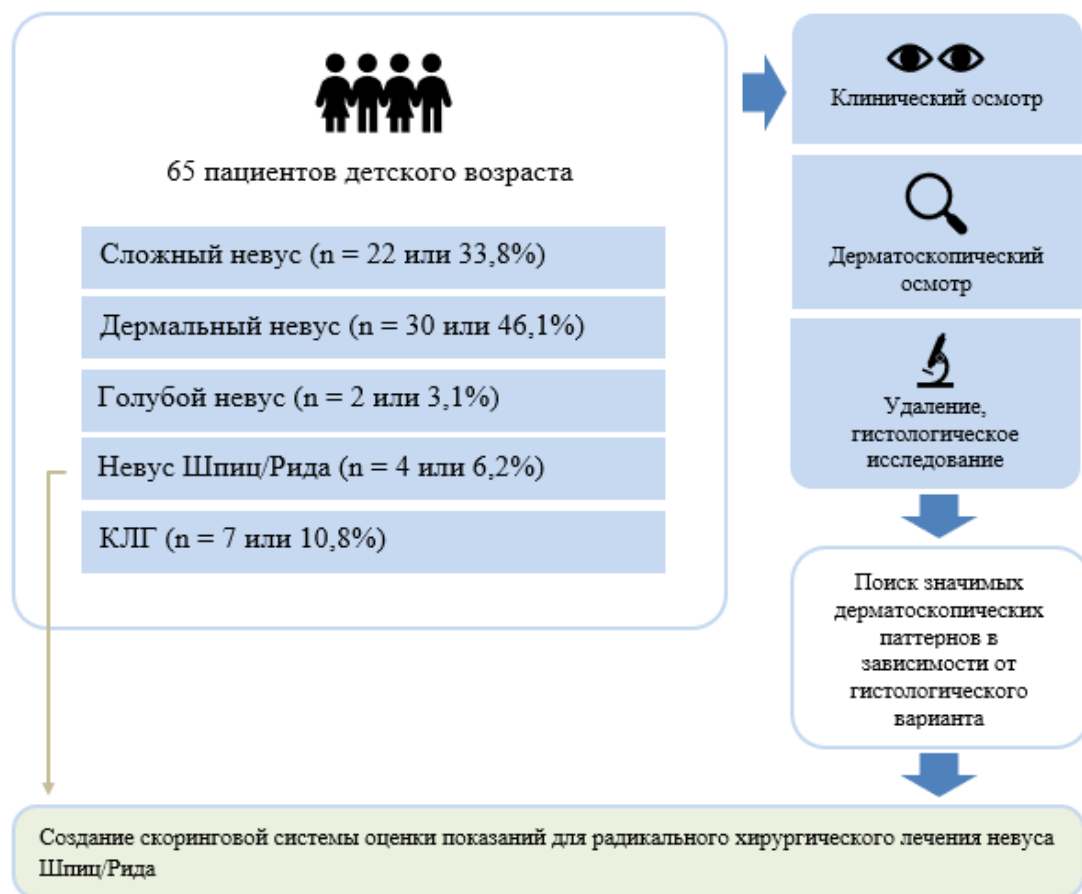


Рисунок 8. Дизайн исследования

### Критерии включения в исследование:

1. Возраст ребенка до 18 лет.
2. Наличие новообразования кожи.
3. Добровольно подписанное пациентом или его законным представителем информированное согласие на участие в научном исследовании.

### Критерии невключения:

1. Психиатрические расстройства или неспособность больного следовать процедурам исследования и предоставить информированное согласие.
2. Любые серьезные медицинские состояния или отклонения от нормы результатов лабораторных исследований, которые по мнению исследователя препятствуют безопасному участию пациента в исследовании и его завершению.

### **Критерии исключения объектов из исследования:**

1. Отказ родителей от обследования и лечения.
2. Развитие заболевания или состояния, препятствующего лечению.
3. Применение другого локального метода лечения образования кожи.

### **План обследования**

Первым этапом пациентам проводился клинический осмотр новообразования, то есть осмотр «невооруженным глазом», с описанием элемента (его локализации, размеров, формы), оценкой признаков травматизации, естественных эволюционных изменений за период наблюдения за пациентом, длительности анамнеза.

После клинического осмотра новообразования был установлен клинический диагноз.

Далее пациентам проводилось дерматоскопическое исследование новообразований кожи с помощью эпилюминесцентного микроскопа.

Методика: в работе использован ручной дерматоскоп с 10-кратным увеличением (DELTA 10) и цифровой дерматоскоп (Delta 20 Plus, Canon EOS 1200D). Исследуемая область освещалась встроенной в дерматоскоп галогеновой лампой под углом 20 градусов. Нижнее стекло дерматоскопа прикладывалось к исследуемому участку кожи с небольшим давлением во избежание попадания пузырьков воздуха между инструментом и новообразованием. Непосредственно во время дерматоскопического исследования на поверхность образования наносился тонкий слой иммерсионного масла, что позволяло более тщательно визуализировать структурные элементы эпидермиса, дермально – эпидермальной области и ретикулярного слоя дермы.

Дерматоскопический паттерн оценен согласно критериев общепризнанных алгоритмов диагностики новообразований кожи у взрослых с возраст – адаптированным подходом, используя правило ABCDE (Stolz W. et

al., 1994), 11 – позиционный тест (Menzies S.W. et al., 1996), 7 – позиционный тест (Argenziano G. et al., 1998).

Описание критериев:

1. Размер новообразований измерен и градирован по максимальному диаметру: 0 – 2 мм, 3 – 5 мм, 6 – 8 мм, 9 – 10 мм, более 11 мм.
2. Цвет: светло – коричневый, коричневый, темно – коричневый, розовый, красный, черный, аспидно – синий, при наличии трех и более цветовых компонентов новообразование расценивалось как многоцветное.
3. Наличие асимметрии хотя бы по одной оси оценивалось как положительный признак.
4. Границы: ровные / неровные границы новообразования / резкий локальный обрыв границы.
5. Распределение пигмента: однородное рассредоточенное / неоднородное рассеянное / локальное.
6. При наличии пигментных областей без тенденции к возвышению и экзофитного(ых) участка(ов) новообразование расценивалось как многокомпонентное.
7. Пигментная сеть типичная: светлые / темные пигментированные линии, депигментированные отверстия; атипичная: неоднородные коричневые / черные / серые утолщенные линии, отверстия различных размеров и форм.
8. Бесструктурная область: наличие в структуре новообразования гомогенной бесструктурной (амеланотичной) области.
9. Гомогенная область темно – коричневого / черного цвета: область темно – коричневого / черного цвета без пигментных структурных включений, центрально / периферически расположенная.
10. Пигментные точки: расположенные точечные пигментные включения в центре / по периферии новообразования, сгруппированные / рассредоточенные.
11. Пигментные глобулы: типичные – светлые / темные, одинаковые по



размеру, форме, цвету, расположенные в центре / по периферии /  
рассредоточенные / сгруппированные, атипичные – различного размера,  
формы, цвета, расположенные в центре / по периферии /  
рассредоточенные / сгруппированные.

12. Пигментные «кляксы»: пигментные пятна в структуре новообразования, локально расположенные.
13. «Бело – голубая вуаль»: расплывчатый налет бело – голубого цвета.
14. Сосуды по типу «запятой»: типичные сосудистые структуры в форме «запятой» рассредоточенного / локального характера.
15. Атипичный сосудистый рисунок: сосудистые структуры различного размера и формы.
16. Области гиперпигментации: центрально / периферически локализованное скопление пигментных структур.
17. Области регресса: амеланотичные включения на фоне пигментированной / гиперпигментированной области новообразования.
18. Гомогенная область розового / красного цвета: рассредоточенный признак соответствует сосудистому образованию, возможно изъязвление / венчик гиперпластического эпителия по периферии.
19. Феномен «звездной вспышки»: периферические радиальные полосы коричневого / темно – коричневого / черного цветов.
20. Аспидно – синяя область (гомогенно рассредоточенная / граничащая с пигментными структурами) – рассредоточенная / локальная область синего – аспидного цвета, рассредоточенная на всем протяжении новообразования / граничащая с типичными пигментными структурами.

## Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 11.

Таблица 11. Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Значение
Пол	
Мальчики	34 (52,3%)
Девочки	31 (47,7%)
Возраст	
Медиана	14 лет
Локализация новообразований	
Конечности	16 (24,6%)
Туловище	40 (61,5%)
Голова	2 (3,1%)
Шея	7 (10,8%)
Диаметр новообразований	
3 – 5 мм	20 (30,8%)
6 – 8 мм	23 (35,4%)
9 – 10 мм	8 (12,3%)
более 11 мм	15 (23,1%)
Множественные / единичные новообразования	
Множественный (более 5)	36 (55,4%)
Единичный (менее 5)	29 (44,6 %)
Методы удаления	
Хирургическое иссечение	14 (21,5%)
Удаление хирургическим лазером	47 (72,3%)
Тотальная панч-биопсия	4 (6,2%)

Количество пациентов мужского пола незначительно преобладало: мальчиков было 52,3% (n = 34), девочек – 47,7% (n = 31) (рис. 9).

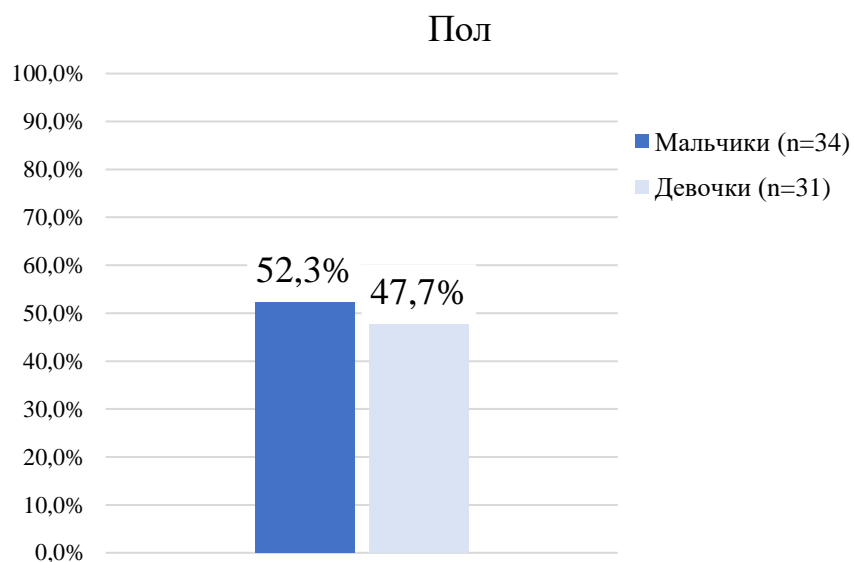


Рисунок 9. Распределение пациентов по полу

Возраст детей варьировал от 9 до 17 лет, медиана – 14 лет (рис. 10). Более половины пациентов были пубертатного возраста (69,2%, n = 45).

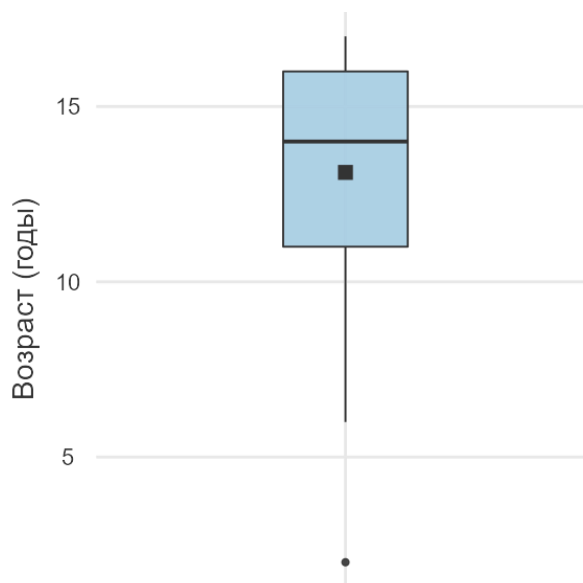


Рисунок 10. Распределение пациентов по возрасту

Минимальный период наблюдения составил один день, максимальный – 1569, медиана – 16 дней (рис. 11).

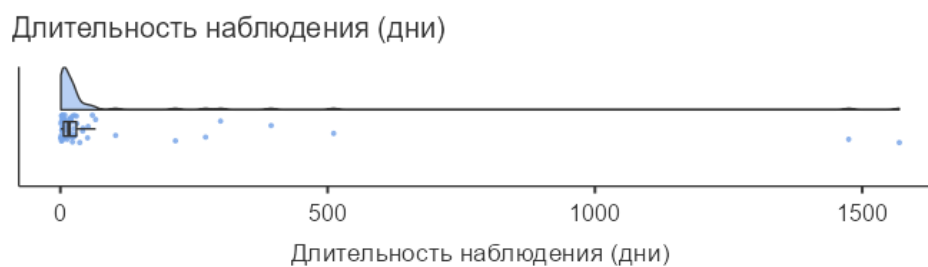


Рисунок 11. Длительность наблюдения

Длительность анамнеза варьировала от 5 до 884 недель, медиана – 16 недель (рис. 12).

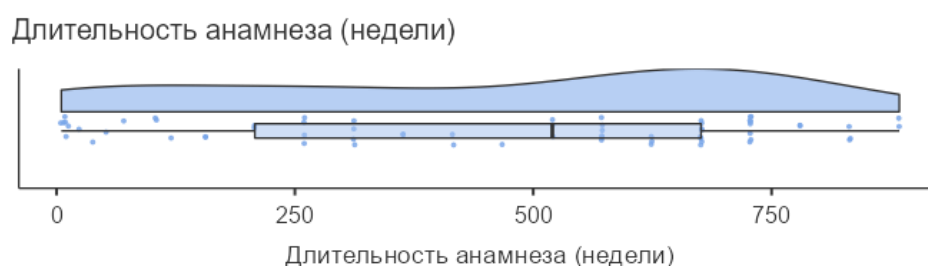


Рисунок 12. Длительность анамнеза

Локализация новообразований кожи исследуемой группы пациентов детского возраста была различной: 24,6% (n = 16) новообразований располагались на коже конечностей, 61,5% (n = 40) – на коже туловища, 3,1% (n = 2) – на коже головы, 10,8% (n = 7) – на коже шеи (рис. 13).

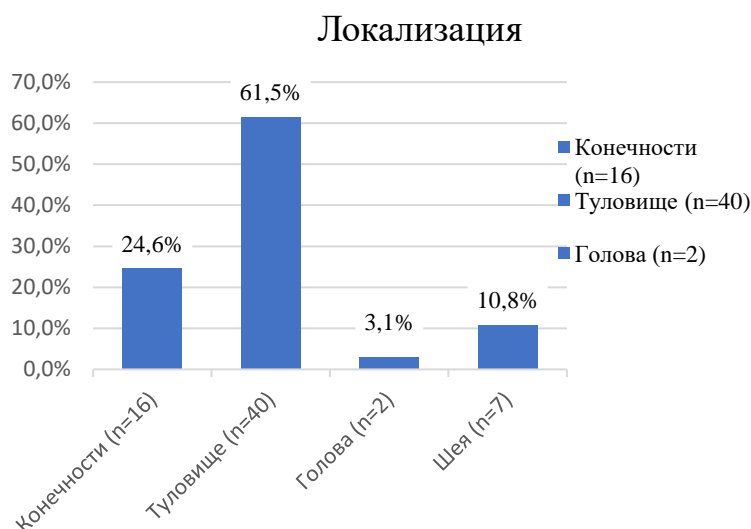


Рисунок 13. Распределение новообразований в зависимости от локализации

Минимальный вертикальный размер новообразования составил 0,3 см, максимальный – 2,5 см, медиана размера – 0,7 см (рис. 14).

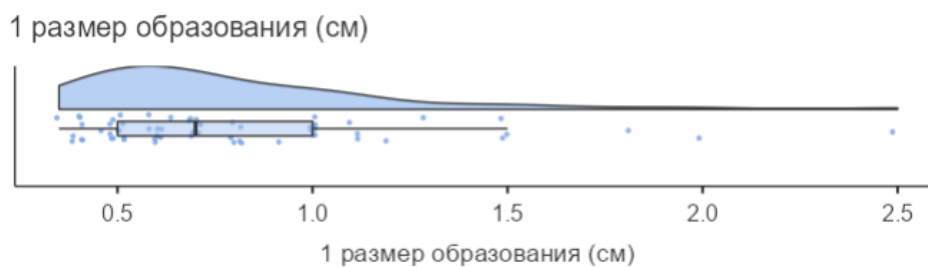


Рисунок 14. Первый размер новообразования

Минимальный горизонтальный размер новообразования составил 0,3 см, максимальный – 2 см, медиана – 0,7 см (рис. 15).

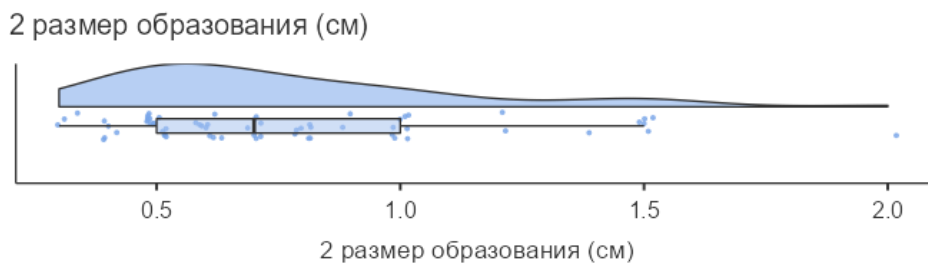


Рисунок 15. Второй размер новообразования

Диаметр новообразований 3 – 5 мм был выявлен у 30,8% пациентов ( $n = 20$ ), 6 – 8 мм – у 35,4% ( $n = 23$ ), 9 – 10 мм – у 12,3% ( $n = 8$ ), более 11 мм – у 23,1% ( $n = 15$ ) (рис. 16).

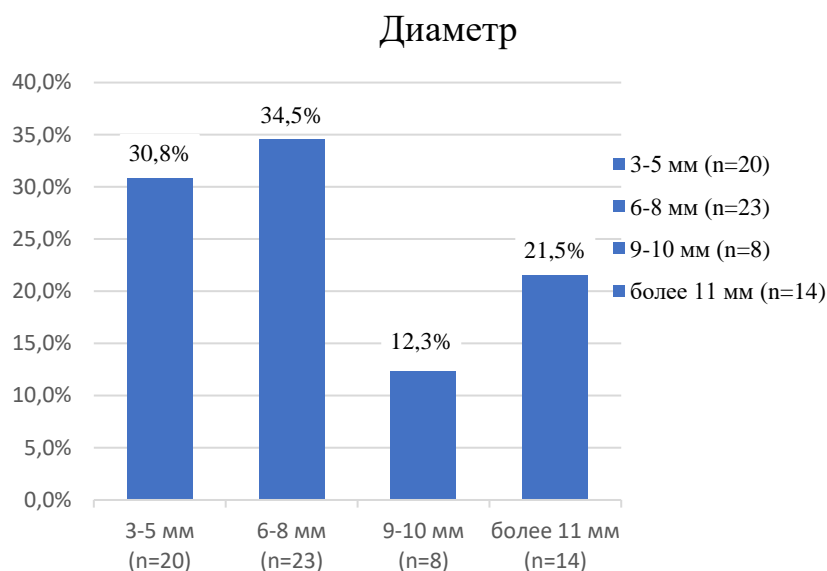


Рисунок 16. Распределение новообразований в зависимости от диаметра

Множественный характер элементов (более пяти на момент первичного осмотра) отмечен у 55,4% пациентов (n = 36), единственный – у 44,6% (n = 29) (рис. 17).

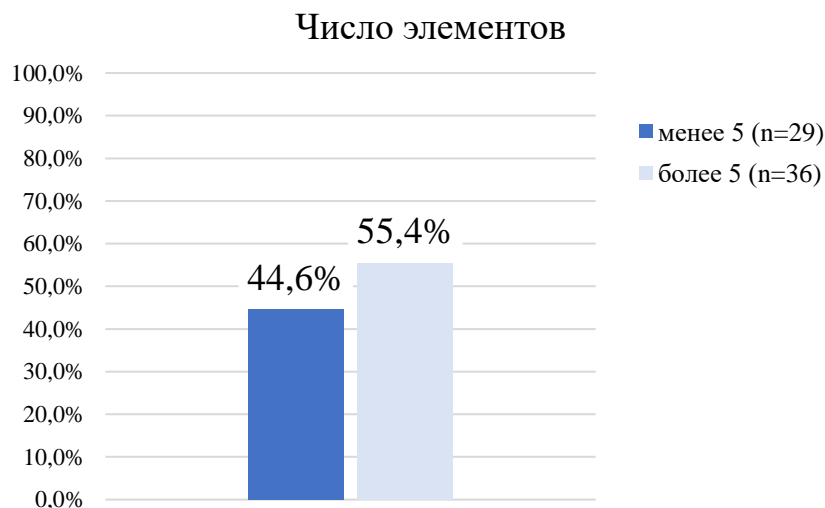


Рисунок 17. Распределение пациентов по числу новообразований (единичное, множественное)

При клиническом осмотре новообразований признаки травматизации были зафиксированы в 60% случаев (n = 39), в 40% (n = 26) наблюдений данных за травматизацию не получено (рис. 18).

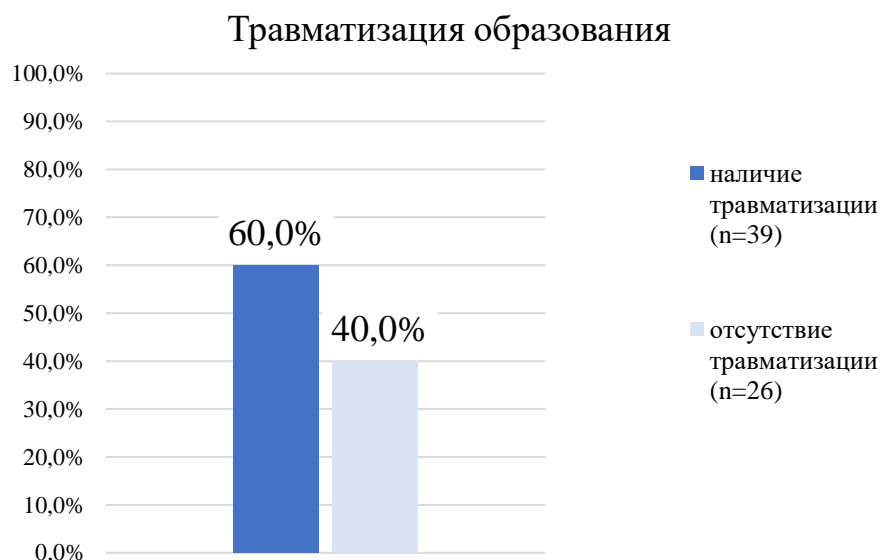


Рисунок 18. Травматизация образования

По результатам клинического осмотра новообразований интраэпидермальный (пограничный) невус был выявлен в 4,6% случаев (n = 3), сложный невус – в 49,2% (n = 32), дермальный невус – в 29,2% (n = 19), диспластический и голубой невус диагностированы в 3,1% (по 2 наблюдения), КЛГ – в 9,2% (n = 6), невус Шпиц/Рида – в 1,5% (n = 1) (рис. 19).

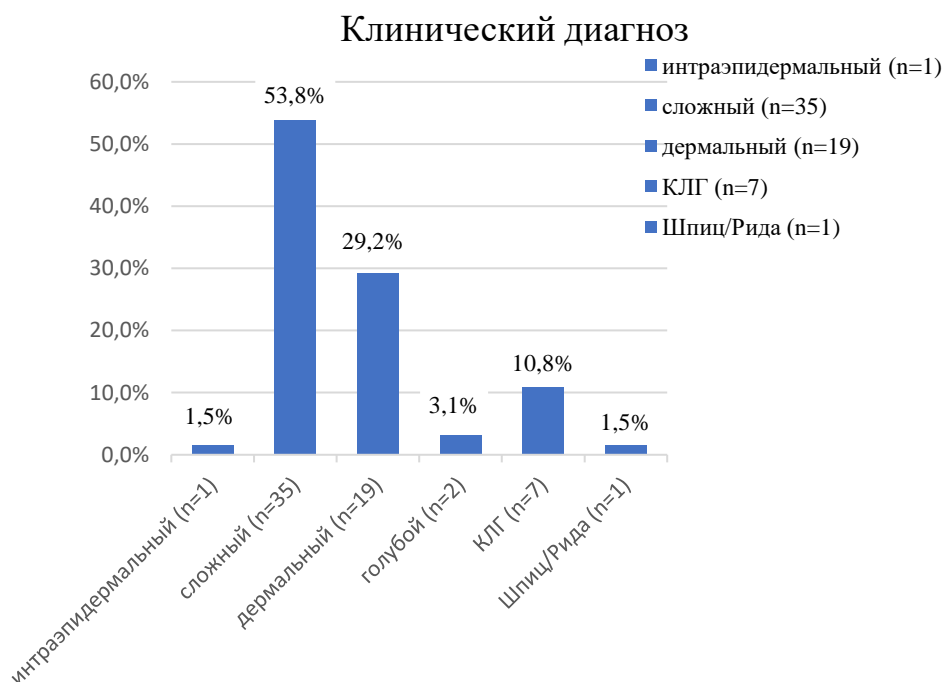


Рисунок 19. Клинические диагнозы

По результатам дерматоскопического исследования сложный невус был диагностирован в 33,8% случаев (n = 22), дермальный невус – в 46,2% (n = 29), диспластический невус – в 1,5% (n = 1), голубой невус – в 3,1% (n = 2), КЛГ – в 9,2% (n = 6) и невус Шпиц/Рида – в 6,2% наблюдениях (рис. 20).

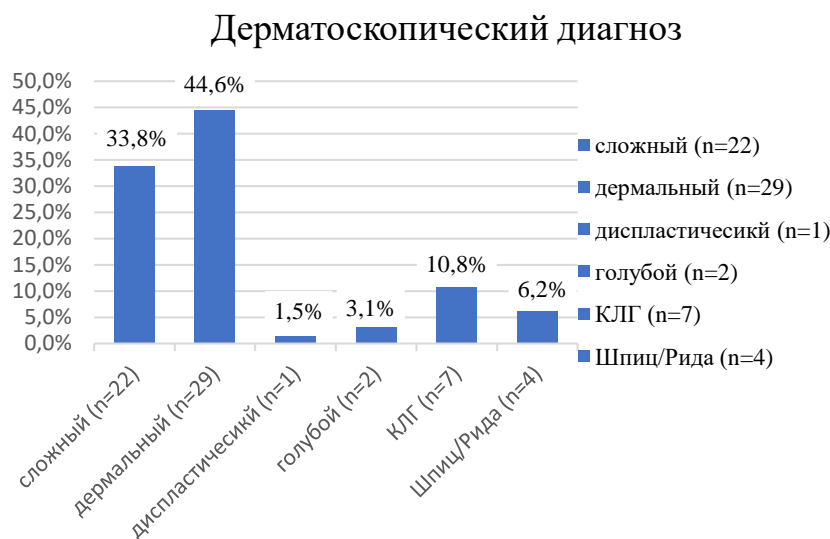


Рисунок 20. Дерматоскопические диагнозы

Удаление новообразований кожи выполнено посредством хирургического иссечения (n = 14, 21,5%), удаления хирургическим лазером (n = 47, 72,3%) и панч-биопсии (n = 4, 6,2%) (рис. 21). Выбор метода трактовался размером, локализацией, дерматоскопической картиной элемента и возрастом пациента.

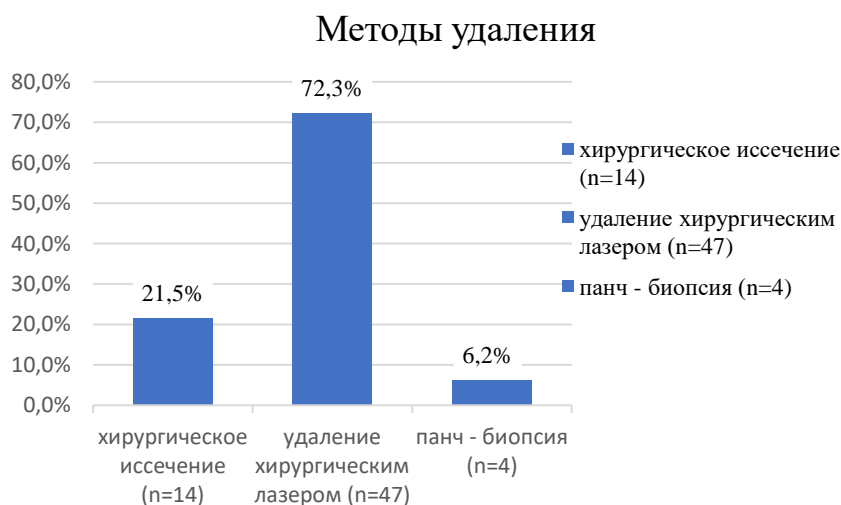


Рисунок 21. Методы удаления новообразований



Вне зависимости от методики удаления в 100% случаев проведена патоморфологическая верификация процесса: сложный невус выявлен у 33,8% (n = 22) пациентов, дермальный – у 46,1% (n = 30), голубой – у 3,1% (n = 2), КЛГ – у 10,8% (n = 7) и невус Шпиц/Рида – у 6,2% (n = 4) детей (рис. 22).

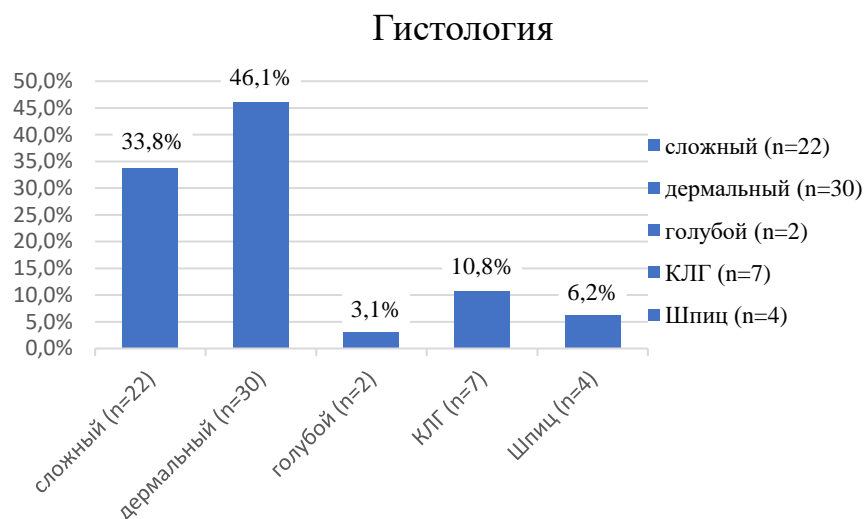


Рисунок 22. Распределение пациентов в зависимости от нозологии по результатам гистологического исследования

### Методы удаления

Хирургическое иссечение новообразований кожи в исследуемой группе пациентов выполнялось в 21,5% случаев (n = 14). Иссечение проводилось в условиях амбулаторного звена и не требовало системного анестезиологического пособия.

Описание метода:

1. Кожная проба с введением 0,1 мл 2% раствора лидокаина гидрохлорида для выявления возможной гиперчувствительности к активному компоненту обезболивающего. В 100% случаев аллергологические пробы были отрицательными.
2. Обработка операционного поля дезинфицирующим средством согласно стандарту: последовательно, двукратно, отдельными

стерильными марлевым тампонами, обильно смоченными средством, время экспозиции – 2 минуты.

3. Местная анестезия подкожным введением раствора 2% лидокаина гидрохлорида в объеме от 2 до 5 мл в зависимости от объема эксцизии.
4. Разрез чрескожным доступом в пределах макроскопически неизменной кожи с отступом 2 – 3 мм, выделение кожного лоскута с центрально расположенным новообразованием, закрытие раны кожными вертикальными швами, обработка раны, асептическая повязка.

Удаление новообразований хирургическим лазером в исследуемой группе пациентов выполнялась в 72,3% случаев (n = 47).

Описание метода:

1. Кожная проба с введением 0,1 мл 2% раствора лидокаина гидрохлорида для выявления возможной гиперчувствительности к активному компоненту обезболивающего. В 100% случаев аллергологические пробы были отрицательными.
2. Обработка операционного поля дезинфицирующим средством согласно стандарту: последовательно, двукратно, отдельными стерильными марлевым тампонами, обильно смоченными средством, время экспозиции – 2 минуты.
3. Местная анестезия подкожным введением раствора 2% лидокаина гидрохлорида в объеме от 0,5 мл до 1 мл в зависимости от размера новообразования.
4. Удаление новообразования полупроводниковыми установками «АЛПХ – 01 – Диолан» / «ЛАНТА – MILONTM» со следующими техническими характеристиками: длина волны рабочего излучения — 810 нм, мощность — 3 – 5 Вт, режим — непрерывный; обработка раны, асептическая наклейка.

Панч – биопсия новообразований кожи в исследуемой группе пациентов выполнялась в 6,2% (n = 4).

Описание метода:

1. Кожная проба с введением 0,1 мл 2% раствора лидокаина гидрохлорида для выявления возможной гиперчувствительности к активному компоненту обезболивающего. В 100% случаев аллергологические пробы были отрицательными.
2. Обработка операционного поля дезинфицирующим средством согласно стандарту: последовательно, двукратно, отдельными стерильными марлевыми тампонами, обильно смоченными средством, время экспозиции – 2 минуты.
3. Местная анестезия подкожным введением раствора 2% лидокаина гидрохлорида в объеме от 2 до 5 мл в зависимости от объема биопсии.
4. Надрез в месте забора образца при помощи иглы «DERMO PUNCH» подходящего диаметра (от 3 мм до 8 мм), вращательные движения по часовой стрелке и против часовой стрелки с давлением на кожу до погружения иглы на необходимую глубину, извлечение иглы, отсечение лоскута скальпелем, ушивание раны при необходимости.

#### **Статистический анализ данных**

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2021 для работы с электронными таблицами, Statistica Version 10 (StatSoft, USA), Medcalc, Jamovi 2.3, электронной библиотеки Scikit-learn.

Нормальность распределения количественных признаков определена с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае, если распределение признака отличалось от нормального, номинальные признаки представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение; при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы доверительного интервала (25-й и 75-й процентиля). При сравнении 3-х и более выборок по

количественным признакам, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела – Уоллиса (однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса). Для представления качественных признаков применены относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин. При сравнении 3-х и более независимых выборок по качественному признаку использован критерий хи-квадрат Пирсона. Специфичность и чувствительность рассчитывалась с помощью таблиц сопряженности.

Коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты рассчитывались с помощью статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc», версия 12.2.1.0. Прогностические коэффициенты представляли собой логарифмированные коэффициенты правдоподобия:

Прогностический коэффициент =  $\log$  (коэффициент правдоподобия) x 10

Для ряда категориальных данных в исследовании был проведен ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника). Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывалась площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve): при значении AUC 0,9 – 1,0 качество модели оценивалось как отличное, при 0,8 – 0,9 – как очень хорошее, при 0,7 – 0,8 – как хорошее, значения менее 0,7 трактовались как среднее качество модели.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Анализ распределения количественных показателей

При анализе распределения количественных показателей выявлены статистически значимые различия в категориях «возраст» ( $p = 0,013$ ) и «длительность анамнеза» ( $p < 0,001$ ) в зависимости от гистологического варианта.

Минимальная медиана возраста и интерквартильный размах (Q1-Q3) представлены у пациентов с невусом Шпиц/Рида (9,0 (8,0; 10,0)). Медиана 14,0 (12,0; 15,0) выявлена у группы пациентов со сложным невусом; 14,5 (12,0; 17,0) – с голубым невусом; 12,0 (9,5; 13,0) – с КЛГ. Максимальная медиана и интерквартильный размах выявлены у детей с дермальным невусом кожи: 15,0 (12,0; 16,0).

Минимальная длительность анамнеза заболевания с медианой и интерквартильным размахом в 10,0 (8,0; 25,0) недель выявлена у пациентов с КЛГ. Максимальная длительность анамнеза определена у детей и подростков со сложным невусом и соответствовала 650,0 (260,0; 728,0) неделям. Длительность анамнеза пациентов с дермальным невусом соответствовала 572,0 (416,0; 728,0), голубым невусом – 168,0 (24,0; 312,0), невусом Шпиц/Рида – 338,0 (234,0; 520,0) неделям (табл. 12).

Таблица 12. Распределение количественных показателей в зависимости от гистологического варианта новообразования кожи исследуемой группы

Признаки	Сложный невус	Дермальный невус	Голубой невус	Невус Шпиц/Рида	КЛГ	p
Длительность наблюдения (дни)	14,5 (8,0; 31,0)	14,0 (4,0; 25,0)	180,0 (60,0; 300,0)	25,3 (10,0; 273,5)	16,0 (2,0; 25,0)	0,196
Возраст (годы)	14,0 (12,0; 15,0)	15,0 (12,0; 16,0)	14,5 (12,0; 17,0)	9,0 (8,0; 10,0)	12,0 (9,5; 13,0)	0,013 p <sub>сп</sub> =0,002 p <sub>ипш</sub> =0,003 p <sub>ик</sub> =0,040
Длительность анамнеза (недели)	650,0 (260,0; 728,0)	572,0 (416,0; 728,0)	168,0 (24,0; 312,0)	338,0 (234,0; 520,0)	10,0 (8,0; 25,0)	<0,001 p <sub>ск</sub> =<0,001 p <sub>ик</sub> =<0,001 p <sub>шк</sub> =0,006
1 размер образования (см)	0,8 (0,5; 1,2)	0,7 (0,5; 1,0)	0,7 (0,6; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)	0,7 (0,6; 0,9)	0,489
2 размер образования (см)	0,7 (0,5; 1,4)	0,7 (0,5; 1,0)	0,7 (0,6; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)	0,7 (0,6; 0,9)	0,615

При распределении пациентов исследуемой когорты по полу в зависимости от гистологического варианта новообразования значимых различий не выявлено (табл. 13).

Таблица 13. Распределение пациентов исследуемой когорты по полу в зависимости от гистологического варианта новообразования

Тип невуса	Мальчики (n = 34)	Девочки (n = 31)	p
Сложный невус	12 (54,5%)	10 (45,5%)	0,482
Дермальный невус	16 (53,3%)	14 (46,7%)	
Голубой невус	2 (100%)	-	
Невус Шпиц/Рида	2 (50%)	2 (50%)	
КЛГ	2 (28,6%)	5 (71,4%)	

При распределении новообразований по локализации в зависимости от гистологического варианта выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,029$ ) (табл. 13). В исследуемой группе пациентов детского возраста отмечена характерная локализация сложного невуса на коже туловища (63,6%,  $n = 14$ ), конечностей (31,8%,  $n = 7$ ); дермального невуса – на коже туловища (73,3%,  $n = 22$ ), шеи (13,3%,  $n = 4$ ) и конечностей (10%,  $n = 3$ ), голубого невуса – на коже конечностей (100%,  $n = 2$ ), невуса Шпиц/Рида – на коже конечностей (50%,  $n = 2$ ), туловища (25%,  $n = 1$ ), головы (25%,  $n = 1$ ), КЛГ – на коже туловища (42,9%,  $n = 3$ ), конечностей (28,6%,  $n = 2$ ), шеи (28,6%,  $n = 2$ ) (табл. 14).

При распределении новообразований по числу элементов в зависимости от гистологического варианта выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,029$ ). Единичный характер новообразования соответствовал голубому невису, невису Шпиц/Рида, КЛГ, множественный – дермальному невису. Сложные меланоцитарные невисы отмечены в равном соотношении как в единичном, так и во множественном числе (табл. 15).

При распределении пациентов исследуемой когорты по диаметру новообразования в зависимости от гистологического варианта значимых различий не выявлено (табл. 16).



Таблица 14. Распределение новообразований исследуемой когорты по локализации в зависимости от гистологического варианта

Локализация	Сложный невус (n = 22)	Дермальный невус (n = 30)	Голубой невус (n = 2)	Невус Шпиц/Рида (n = 4)	КЛГ (n = 7)	p
Конечности (n = 16)	7 (31,8%)	3 (10%)	2 (100%)	2 (50%)	2 (28,6%)	0,029 p <sub>иг</sub> =0,009 p <sub>иш</sub> =0,038
Туловище (n = 40)	14 (63,6%)	22 (73,3%)	-	1 (25%)	3 (42,9%)	
Голова (n = 2)	-	1 (3,3%)	-	1 (25%)	-	
Шея (n = 7)	1 (4,5%)	4 (13,3%)	-	-	2 (28,6%)	

Таблица 15. Распределение новообразований кожи исследуемой группы по количественному признаку элементов (единичный, множественный)

Тип невуса	Менее 5 (n = 32)	Более 5 (n = 33)	p
Сложный невус	11 (50%)	11 (50%)	0,006 p <sub>ик</sub> =0,011 p <sub>инш</sub> =0,015
Дермальный невус	9 (30%)	21 (70%)	
Голубой невус	2 (100%)	-	
Невус Шпиц/Рида	4 (100%)	-	
КЛГ	6 (85,7%)	1 (14,3%)	

Таблица 16. Распределение новообразований кожи исследуемой когорты по диаметру элемента в зависимости от гистологического варианта

Диаметр	Сложный невус	Дермальный невус	Голубой невуc	Невуc Шпиц/Рида	КЛГ	p
3-5 мм	7 (31,8%)	9 (30%)	-	2 (50%)	2 (28,6%)	0,805
6-8 мм	5 (22,7%)	11 (36,7%)	2 (100%)	2 (50%)	3 (42,9%)	0,218
9-10 мм	2 (9,1%)	5 (16,7%)	-	-	1 (14,3%)	0,808
Более 11 мм	8 (36,4%)	5 (16,7%)	-	1 (25%)	1 (14,3%)	0,434

### **Анализ распределения качественных показателей**

При анализе распределения качественных показателей клинического осмотра новообразований кожи исследуемой когорты пациентов в зависимости от гистологического варианта выявлены статистически значимые различия в следующих критериях: травматизация ( $p = 0,017$ ), неровность границ ( $p = 0,003$ ), гомогенная область ( $p = 0,002$ ), центральная гиперпигментация ( $p = 0,048$ ), аспидная пигментация ( $p < 0,001$ ), изъязвление поверхности ( $p = 0,001$ ) и сосудистая структура ( $p = 0,003$ ) (табл. 17).

Выявить патогномично значимые диагностические критерии в зависимости от гистологического варианта новообразования на основании клинического осмотра затруднительно по причине неспецифичности признаков и целесообразности их дальнейшего детального уточнения посредством дерматоскопического анализа.

Таблица 17. Качественные показатели клинического осмотра новообразований кожи исследуемой когорты пациентов

Признаки	Сложный невус (n = 22)	Дермальный невус (n = 30)	Голубой невус (n = 2)	Невус Шпиц/Рида (n = 4)	КЛГ (n = 7)	p
1	2	3	4	5	6	7
Травматизация	10 (45,5%)	24 (80%)	-	1 (25%)	4 (57,1%)	0,017 $p_{СИ}=0,017$ $p_{НИИ}=0,048$
Волосистой покров	2 (9,1%)	2 (6,7%)	-	-	-	0,879
Асимметрия	9 (40,9%)	8 (26,7%)	-	2 (50%)	3 (42,9%)	0,571
Неровность границ	6 (27,3%)	4 (13,3%)	-	4 (100%)	1 (14,3%)	0,003 $p_{СИ}=0,014$ $p_{НИИ}=0,002$ $p_{ШК}=0,015$
Неравномерность окраски	15 (68,2%)	23 (76,7%)	2 (100%)	2 (50%)	3 (42,9%)	0,324

1	2	3	4	5	6	7
Многоцветность	1 (4,5%)	-	-	-	1 (14,3%)	0,373
Многокомпонентность	4 (18,2%)	3 (10%)	-	-	-	0,584
Гомогенная область	5 (22,7%)	6 (20%)	2 (100%)	1 (25%)	6 (85,7%)	0,002 p <sub>ск</sub> =0,006 p <sub>нк</sub> =0,002
Центральная гиперпигментация	8 (36,4%)	3 (10%)	-	-	-	0,048 p <sub>си</sub> =0,037
Аспидная пигментация	-	-	1 (50%)	1 (25%)	-	<0,001
Изъязвление поверхности	-	1 (3,3%)	-	-	3 (42,9%)	0,001 p <sub>ск</sub> =0,010 p <sub>нк</sub> =0,016
Сосудистая структура	1 (4,5%)	9 (30%)	-	-	5 (71,4%)	0,003 p <sub>си</sub> =0,032 p <sub>ск</sub> =0,001

При анализе распределения качественных бинарных показателей дерматоскопического исследования новообразований кожи исследуемой группы пациентов в зависимости от гистологического варианта выявлены статистически значимые различия в следующих критериях: асимметрия ( $p = 0,016$ ), неровность границ ( $p < 0,001$ ), гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область ( $p < 0,001$ ), центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная) ( $p < 0,01$ ), периферическая пигментная сеть ( $p = 0,04$ ), типичная пигментная сеть ( $p = 0,018$ ), типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные) ( $p < 0,001$ ), сосуды по типу «запятой» ( $p = 0,001$ ), гомогенная область розового / красного цвета ( $p < 0,001$ ), гомогенная аспидная пигментация ( $p < 0,001$ ), феномен «звездной вспышки» ( $p < 0,001$ ), изъязвление поверхности ( $p < 0,001$ ) (табл. 18).

Выявлены статистически значимые различия при распределении клинического диагноза новообразований кожи исследуемой группы пациентов в зависимости от гистологической верификации ( $p < 0,001$ ): в 77,3% ( $n = 17$ ) случаев выявлено совпадение клинического и патоморфологического диагнозов при сложном невусе, в 56,7% ( $n = 13$ ) – при дермальном невусе, в 50% ( $n = 1$ ) – при голубом невусе, в 85,7% – при КЛГ ( $n = 6$ ). Диагноз невус Шпиц /Рида при клиническом осмотре новообразования не выставлен, дважды процесс расценен как интраэпидермальный невус (50%,  $n = 2$ ), дважды как сложный невус (50%,  $n = 2$ ) (табл. 19).

Выявлены статистически значимые различия при распределении дерматоскопического диагноза новообразований кожи исследуемой группы пациентов в зависимости от гистологической верификации ( $p < 0,001$ ): в 90,9% ( $n = 20$ ) выявлено совпадение дерматоскопического и патоморфологического диагнозов при сложном невусе, в 96,7% ( $n = 29$ ) – при дермальном невусе, в 100% ( $n = 2$ ) – при голубом невусе, в 85,7% ( $n = 6$ ) – при КЛГ, в 75% ( $n = 3$ ) – при невусе Шпиц/Рида (табл. 20).

Таблица 18. Качественные показатели дерматоскопического осмотра новообразований кожи исследуемой когорты пациентов

Признаки	Сложный невус (n = 22)	Дермальный невус (n = 30)	Голубой невус (n = 2)	Невус Шпиц/Рида (n = 4)	КЛГ (n = 7)	p
1	2	3	4	5	6	7
Волосистой покров	1 (4,5%)	2 (6,7%)	-	-	-	0,922
Асимметрия	13 (59,1%)	6 (20%)	-	3 (75%)	2 (28,6%)	0,016 $p_{СИ}=0,008$ $p_{НИШ}=0,048$
Неровность границ	15 (68,2 %)	7 (23,3 %)	-	4 (100%)	-	<0,001 $p_{СИ}=0,002$ $p_{СК}=0,002$ $p_{ИН}=0,007$ $p_{КШ}=0,003$
Неравномерность окраски	19 (86,4%)	24 (80%)	2 (100%)	3 (75%)	3 (42,9%)	0,154
Многоцветность	6 (27,3%)	6 (20%)	2 (100%)	2 (50%)	1 (14,3%)	0,094



1	2	3	4	5	6	7
Гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область	3 (13,6%)	29 (96,7%)	1 (50%)	-	-	<0,001 p <sub>си</sub> <0,001 p <sub>ик</sub> <0,001 p <sub>иш</sub> <0,001
Центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная)	15 (68,2%)	1 (3,3%)	-	-	-	<0,001 p <sub>си</sub> <0,001 p <sub>ск</sub> =0,002 p <sub>сиш</sub> =0,022
Периферическая пигментная сеть	1 (4,5%)	1 (3,3%)	1 (50%)	-	-	0,040
Периферические пигментные глобулы	2 (9,1%)	5 (16,7%)	-	-	-	0,606
Типичная пигментная сеть	4 (18,2%)	-	1 (50%)	-	-	0,018 p <sub>си</sub> =0,027
Атипичная пигментная сеть	3 (13,6%)	-	-	-	-	0,188

1	2	3	4	5	6	7
Резкий обрыв сети к периферии	1 (4,5%)	-	-	-	-	0,739
Типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные)	2 (9,1%)	19 (63,3%)	-	-	-	<0,001 p <sub>си</sub> <0,001 p <sub>ик</sub> =0,003 p <sub>иш</sub> =0,029
Атипичные глобулы	5 (22,7%)	1 (3,3%)	-	-	-	0,118
Пигментные точки	4 (18,2%)	1 (3,3%)	-	-	-	0,258
Сосуды по типу «запятой»	4 (18,2%)	18 (60%)	-	-	-	0,001 p <sub>си</sub> =0,004 p <sub>ик</sub> =0,008 p <sub>иш</sub> =0,039
Гомогенная область розово - красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия	-	-	-	-	7 (100%)	<0,001 p <sub>ик</sub> <0,001 p <sub>гк</sub> =0,028 p <sub>кш</sub> =0,003

1	2	3	4	5	6	7
Атипичный сосудистый рисунок	-	-	-	-	1 (14,3%)	0,078
Бело-голубая вуаль	1 (4,5%)	1 (3,3%)	-	1 (25%)	-	0,364
Пигментные «кляксы»	7 (31,8%)	8 (26,7%)	-	1 (25%)	-	0,460
Области регресса	-	-	-	1 (25%)	1 (14,3%)	0,025
Структура по типу «булыжной мостовой»	7 (31,8%)	2 (6,7%)	-	-	-	0,053
Гомогенная область темно – коричневого/черного цвета (центральная / периферическая)	-	-	-	4 (100%)	-	<0,001 p <sub>сш</sub> <0,001 p <sub>иш</sub> <0,001 p <sub>кш</sub> =0,003
Аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений)	-	-	2 (100%)	-	-	<0,001 p <sub>сг</sub> =0,004 p <sub>иг</sub> =0,002 p <sub>гк</sub> =0,028

1	2	3	4	5	6	7
Феномен «звездной вспышки»	-	-	-	3 (75%)	-	<0,001 p <sub>сш</sub> =0,002 p <sub>иш</sub> =0,001 p <sub>шк</sub> =0,024
Изъязвление поверхности	-	1 (3,3%)	-	-	4 (57,1%)	<0,001 p <sub>ск</sub> =0,001 p <sub>нк</sub> =0,002

Таблица 19. Распределение клинического диагноза новообразований кожи исследуемой группы пациентов в зависимости от гистологической верификации

Тип невуса	Сложный невус (n = 22)	Дермальный невус (n = 30)	Голубой невус (n = 2)	Невус Шпиц/Рида (n = 4)	КЛГ (n = 7)	p
Интраэпидермальный невус (n = 3)	1 (4,5%)	-	-	2 (50%)	-	<p><b>&lt;0,001</b></p> <p><math>p_{СИ}=0,002</math>  <math>p_{СГ}=0,020</math>  <math>p_{СК}&lt;0,001</math>  <math>p_{ИГ}&lt;0,001</math>  <math>p_{ИШ}&lt;0,001</math>  <math>p_{ИК}&lt;0,001</math>  <math>p_{ГК}=0,029</math>  <math>p_{ШК}=0,012</math></p>
Сложный невус (n = 33)	17 (77,3%)	13 (43,3%)	1 (50%)	2 (50%)	-	
Дермальный невус (n = 19)	2 (9,1%)	17 (56,7%)	-	-	-	
Диспластический невус (n = 2)	2 (9,1%)	-	-	-	-	
Голубой невус (n = 1)	-	-	1 (50%)	-	-	
Невус Шпиц/Рида (n = 1)	-	-	-	-	1 (14,3%)	
КЛГ (n = 6)	-	-	-	-	6 (85,7%)	

Таблица 20. Распределение дерматоскопического диагноза новообразований кожи исследуемой когорты пациентов в зависимости от гистологической верификации

Тип невуса	Сложный невус (n = 22)	Дермальный невус (n = 30)	Голубой невус (n = 2)	Невус Шпиц/Рида (n = 4)	КЛГ (n = 7)	p
Сложный невус (n = 22)	20 (90,9%)	1 (3,3%)	-	-	-	$p < 0,001$ $p_{си} < 0,001$ $p_{сг} < 0,001$ $p_{сш} < 0,001$ $p_{ск} < 0,001$ $p_{иг} < 0,001$ $p_{иш} < 0,001$ $p_{ик} < 0,001$ $p_{гш} = 0,050$ $p_{гк} = 0,011$ $p_{шк} = 0,021$
Дермальный невус (n = 30)	2 (9,1%)	29 (96,7%)	-	-	-	
Диспластический невус (n = 1)	-	-	-	1 (25%)	-	
Голубой невус (n = 2)	-	-	2 (100%)	-	-	
Невус Шпиц/Рида (n = 4)	-	-	-	3 (75%)	1 (14,3%)	
КЛГ (n = 6)	-	-	-	-	6 (85,7%)	

## Анализ диагностической информативности клинического и дерматоскопического осмотров новообразований кожи

На рис. 23 представлен проведенный ROC-анализ информативности методов обследования новообразований кожи.

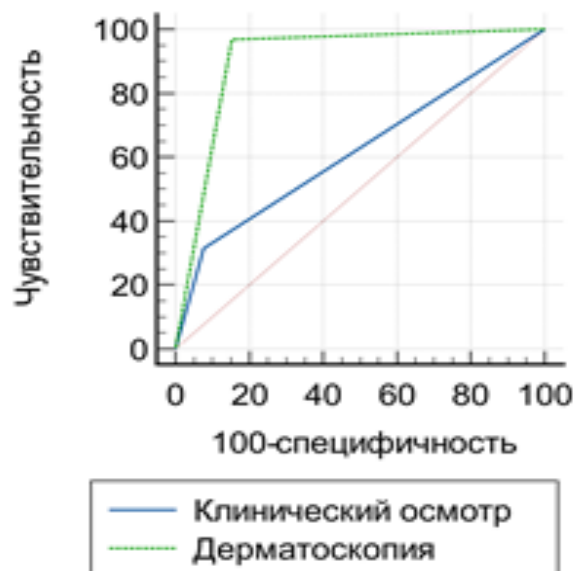


Рисунок 23. ROC анализ информативности методов диагностики кожных новообразований

Площади под ROC-кривой составили  $0,619 \pm 0,0453$  [0,521; 0,711] и  $0,907 \pm 0,0529$  [0,836; 0,955] для клинического и дерматоскопического осмотров соответственно (табл. 21).

Таблица 21. Значения AUC для различных методов диагностики кожных новообразований

Метод	AUC	SE*	95% CI **
Клинический осмотр	0,619	0,0453	0,521 - 0,711
Дерматоскопия	0,907	0,0529	0,836 - 0,955

\*SE — standard error — стандартная ошибка

\*\*CI — confidence interval — доверительный интервал

Чувствительность клинического осмотра новообразования кожи составила 31,6% (95% CI 22,4 – 41,9%), специфичность — 92,3% (95% CI 64 – 99,8%), чувствительность дерматоскопии — 96,8% (95% CI 91 – 99,3%),

специфичность — 84,6% (95% CI 54,6 – 98,1%). Таким образом, между клиническим осмотром и дерматоскопией были выявлены достоверные различия в информативности ( $p < 0,0001$ ) (табл. 22).

Таблица 22. Парные сравнения ROC кривых клинического и дерматоскопического осмотров

Клинический осмотр vs дерматоскопия	
Различия между AUC	0,288
Стандартная ошибка	0,0474
95% CI	0,195 - 0,381
z statistic	6,068
p	< 0,0001

Разница в корректной визуальной верификации типов новообразований кожи путем клинического и дерматоскопического осмотров напрямую отражает высокую информативность применения микроскопии кожи, значительно превышающую исследование кожного покрова «невооруженным глазом».

Специфичность и чувствительность значимых дерматоскопических признаков рассчитана с помощью построения таблиц сопряженности для каждого гистологического варианта новообразования кожи. При распределении методов удаления новообразований кожи исследуемой группы пациентов в зависимости от гистологического варианта выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (табл. 23). Хирургическое иссечение новообразования было методом выбора при удалении голубого невуса (100%,  $n = 2$ ) и невуса Шпиц/Рида (75%,  $n = 3$ ). Удаление новообразования с помощью хирургического лазера определено методом выбора при дермальном (96,7%,  $n = 29$ ), КЛГ (71,4 %,  $n = 5$ ) и сложном невусах (59,1%,  $n = 13$ ). Панч – биопсия элемента выполнялась в одном случае удаления невуса Шпиц/Рида (25%) и трех случаях удаления сложного невуса (13,6%).



Таблица 23. Распределение методов удаления новообразований кожи исследуемой когорты пациентов в зависимости от гистологического варианта

Метод удаления	Сложный невус (n = 22)	Дермальный невус (n = 30)	Голубой невус (n = 2)	Невус Шпиц/Рида (n = 4)	КЛГ (n = 7)	p
Хирургическое иссечение (n = 14)	6 (27,3%)	1 (3,3%)	2 (100%)	3 (75%)	2 (28,6%)	<p><math>&lt;0,001</math></p> <p><math>p_{\text{си}}=0,003</math></p> <p><math>p_{\text{иг}}=0,006</math></p> <p><math>p_{\text{иш}}&lt;0,001</math></p>
Удаление хирургическим лазером (n = 47)	13 (59,1%)	29 (96,7%)	-	-	5 (71,4%)	
Панч – биопсия (n = 4)	3 (13,6%)	-	-	1 (25%)	-	

## **Таблицы сопряженности, оценка чувствительности, специфичности**

Специфичность и чувствительность значимых дерматоскопических признаков рассчитана с помощью построения таблиц сопряженности для каждого гистологического варианта исследуемой группы пациентов.

### **Сложный невус**

Значимых диагностических критериев клинического осмотра пациентов исследуемой группы с гистологически верифицированным сложным невусом ( $n = 22$ ) не выявлено.

При анализе данных дерматоскопического исследования выявлены следующие значимые критерии: неровность границ ( $p < 0,001$ ), центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная) ( $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность признаков определены путем построения таблиц сопряженности (табл. 24, рис. 24).

Таблица 24. Таблица сопряженности. Сложный невус, дерматоскопический осмотр

Гистология (сложный невус)		Неровность границ		Всего
		0	1	
0,01	абс.	32	11	43
	%	74,4%	25,6%	100%
1,0	абс.	7	15	22
	%	31,8%	68,2%	100%
Всего	абс.	39	26	65
	%	60%	40%	100%
Гистология (сложный невус)		Центральная гиперпигментация		Всего
		0	1	
0,0	абс.	42	1	43
	%	97,7%	2,3%	100%
1,0	абс.	7	15	22
	%	31,8%	68,2%	100%
Всего	абс.	49	16	65
	%	75,4%	24,6%	100%

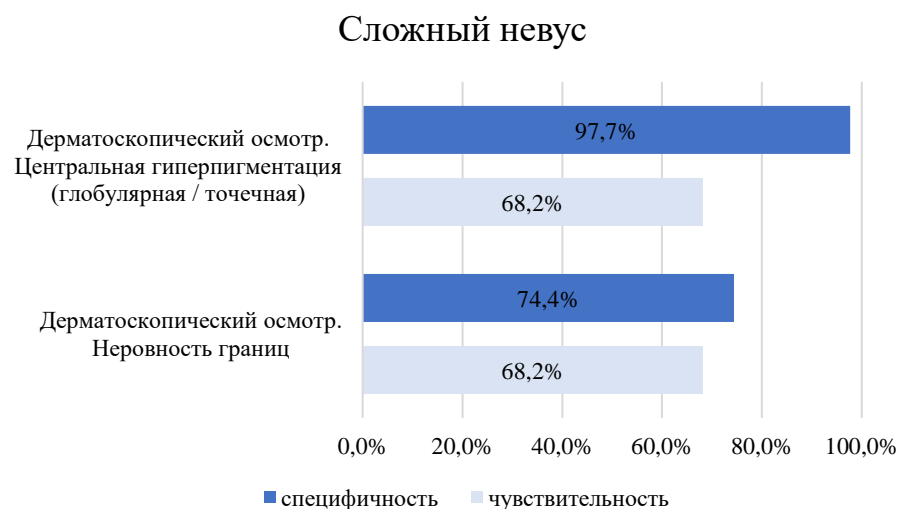


Рисунок 24. Сложный невус, дерматоскопический осмотр, критерии - неровность границ, центральная гиперпигментация

Чувствительность метода составила 90,9%, специфичность – 97,7% (рис. 25).

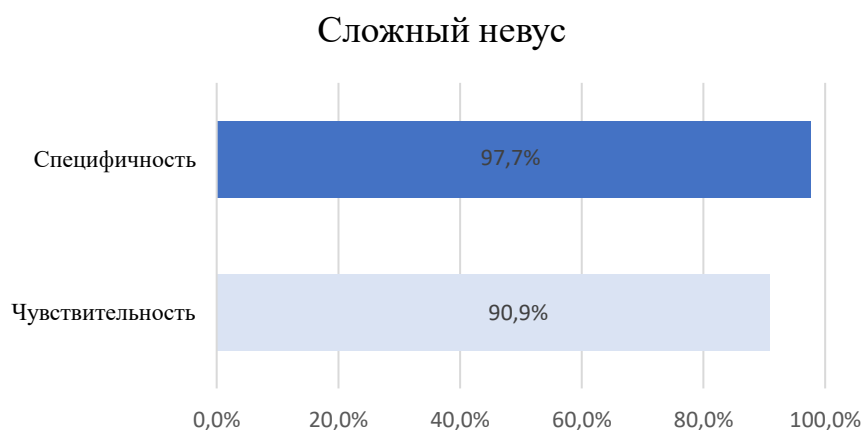


Рисунок 25. Сложный невус: чувствительность, специфичность дерматоскопической диагностики

## Дермальный невус

Значимых критериев клинического осмотра пациентов с гистологически верифицированным дермальным невусом ( $n = 30$ ) кожи не выявлено.

При анализе данных дерматоскопического исследования в дополнение к клинической диагностике выявлены следующие значимые критерии: гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область ( $p < 0,001$ ), типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные) ( $p < 0,001$ ), сосуды по типу «запятой» ( $p = 0,001$ ). Чувствительность и специфичность признаков определены путем построения таблиц сопряженности (таблица 25, рис. 26)

Таблица 25. Таблица сопряженности. Дермальный невус, дерматоскопический осмотр

Гистология (дермальный невус)		Гомогенная амеланотичная область		Всего
		0	1	
0,0	абс.	31	4	35
	%	88,6%	11,4%	100%
1,0	абс.	1	29	30
	%	3,3%	96,7%	100%
Всего	абс.	32	33	65
	%	49,2%	50,8%	100%
Гистология (дермальный невус)		Типичные глобулы		Всего
		0	1	
0,0	абс.	33	2	35
	%	94,3%	5,7%	100%
1,0	абс.	11	19	30
	%	36,7%	63,3%	100%
Всего	абс.	44	21	65
	%	67,7%	32,3%	100%
Гистология (дермальный невус)		Сосуды по типу запятой		Всего
		0	1	
0,0	абс.	31	4	35
	%	88,6%	14,3%	100%
1,0	абс.	12	18	30
	%	40%	60%	100%
Всего	абс.	43	22	65
	%	66,2%	33,8%	100%

## Дермальный невус



Рисунок 26. Дермальный невус. Дерматоскопический осмотр: сосулы по типу «запятая», гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область, типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные)

Чувствительность метода составила 96,7%, специфичность – 94,3 % (рис. 27).

## Дермальный невус

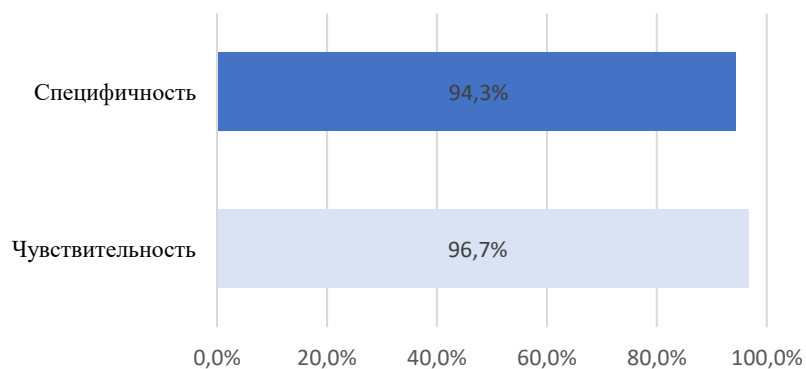


Рисунок 27. Сложный невус: чувствительность, специфичность дерматоскопической диагностики

## Голубой невус

При анализе данных клинического осмотра пациентов с гистологически верифицированным диагнозом голубого невуса выявлен значимый диагностический критерий – гомогенная область ( $p = 0,002$ ). Критерий не отмечен уникальным для голубого невуса кожи, так как был описан в 22,7% ( $n = 5$ ) случаев сложного, в 20% ( $n = 6$ ) дермального невусов, в 25% ( $n = 1$ ) случаев невуса Шпиц/Рида и в 85,7% ( $n = 6$ ) КЛГ. При последующем дерматоскопическом анализе критерий был уточнен в зависимости от цветового компонента.

Клинически диагноз голубого невуса был выставлен однократно (50%,  $n = 1$ ), во втором случае процесс был расценен как сложный меланоцитарный невус кожи (50%,  $n = 1$ ).

При дерматоскопическом исследовании выявлен значимый признак: аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений) (таблица 26, рис. 28).

Таблица 26. Таблица сопряженности. Голубой невус, дерматоскопический осмотр

Гистология (голубой невус)		Аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений)		Всего
		0	1	
0,0	абс.	63	0	63
	%	100%	–	100%
1,0	абс.	0	2	2
	%	–	100%	100%
Всего	абс.	63	2	65
	%	96,9%	3,1%	100%



Аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений)

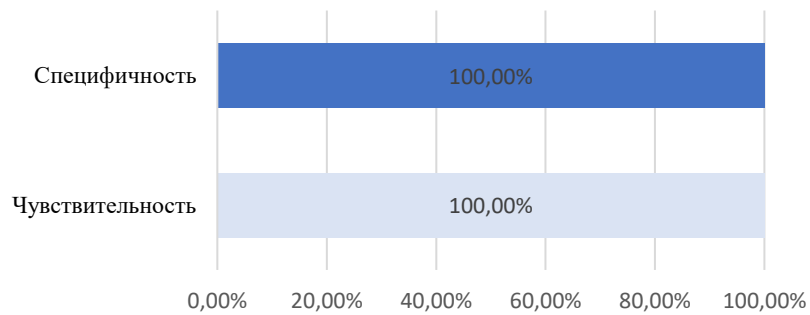


Рисунок 28. Голубой невус. Дерматоскопический осмотр: аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений)

Чувствительность метода дерматоскопической диагностики голубого невуса составила 100%, специфичность – 100% (рис. 29).

Голубой невус

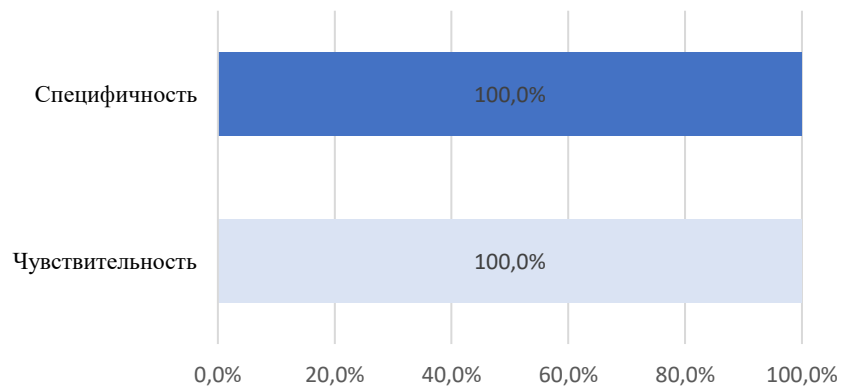


Рисунок 29. Голубой невус: чувствительность, специфичность дерматоскопической диагностики

### Капиллярно – лобулярная гемангиома (пиогенная гранулема)

При анализе данных клинического осмотра пациентов с гистологически верифицированным диагнозом КЛГ выявлены следующие значимые диагностические критерии: сосудистая структура ( $p = 0,003$ ) и гомогенная область ( $p = 0,002$ ) (таблица 27, рис. 30).

Таблица 27. Таблица сопряженности. Капиллярно – лобулярная гемангиома, клинический осмотр

Гистология (КЛГ)		Сосудистая структура		Всего
		0	1	
0,0	абс.	48	10	43
	%	82,8%	17,2%	100%
1,0	абс.	2	5	7
	%	28,6%	71,4%	100%
Всего	абс.	50	15	65
	%	76,9%	23,1%	100%
Гистология (КЛГ)		Гомогенная область		Всего
		0	1	
0,0	абс.	44	14	58
	%	75,9%	24,1%	100%
1,0	абс.	1	6	7
	%	14,3%	85,7%	100%
Всего	абс.	45	20	65
	%	69,2%	30,8%	100%

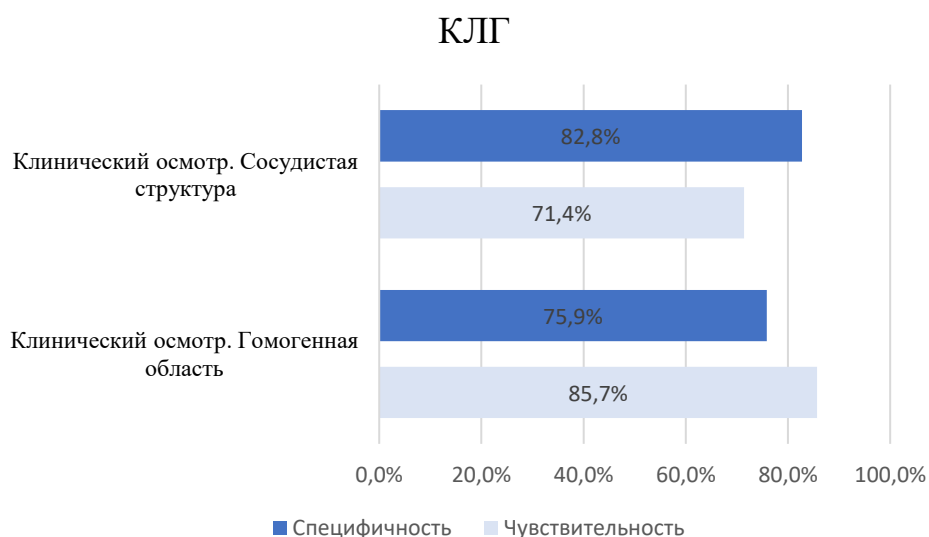


Рисунок 30. Капиллярно – лобулярная гемангиома. Клинический осмотр: сосудистая структура, гомогенная область

Чувствительность метода составила 85,7%, специфичность – 100% (рис. 31).

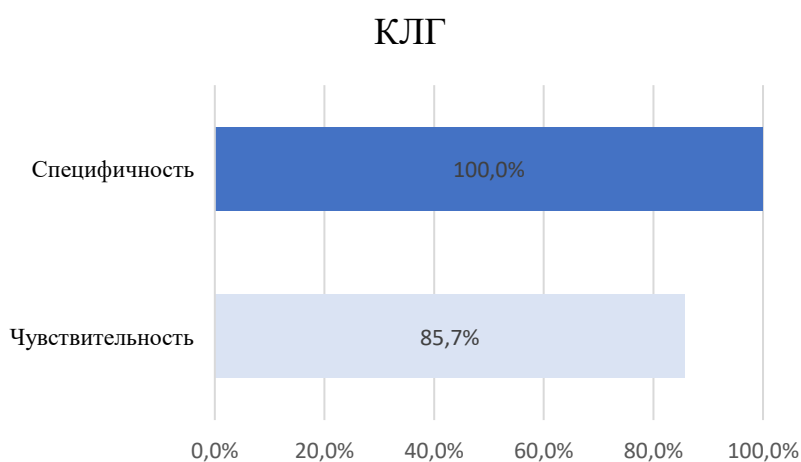


Рисунок 31. Капиллярно – лобулярная гемангиома: чувствительность, специфичность клинической диагностики

При дерматоскопическом исследовании выявлен значимый критерий: гомогенная область розово – красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия ( $p < 0,001$ ) (табл. 28, рис. 32).

Таблица 28. Таблица сопряженности. Капиллярно – лобулярная гемангиома, дерматоскопический осмотр

Гистология (КЛГ)		Гомогенная область розово – красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия		Всего
		0	1	
0,0	абс.	58	0	58
	%	100%	–	100%
1,0	абс.	0	7	7
	%	–	100%	100%
Всего	абс.	58	7	65
	%	89,2%	10,8%	100%

Гомогенная область розово - красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия

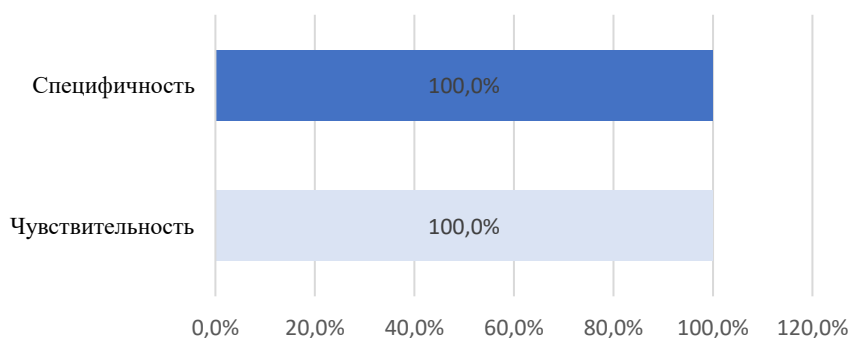


Рисунок 32. Капиллярно – лобулярная гемангиома. Дерматоскопический осмотр: гомогенная область розово - красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия

Чувствительность метода дерматоскопической диагностики составила 85,7%, специфичность – 100% (рис. 33).

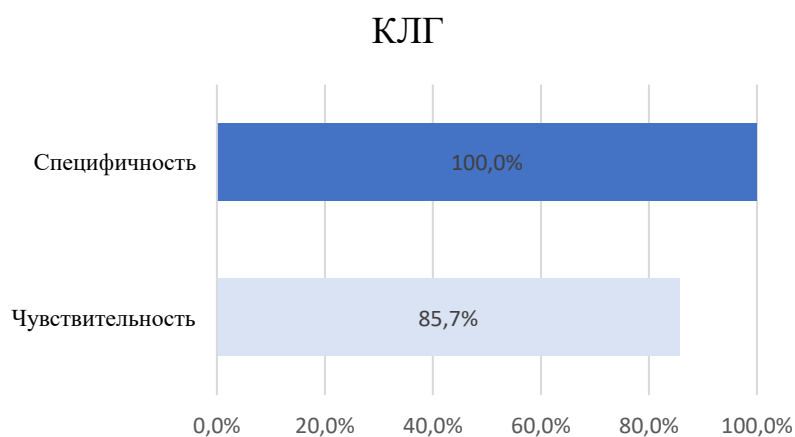


Рисунок 33. Капиллярно – лобулярная гемангиома: чувствительность, специфичность дерматоскопической диагностики

### **Неvus Шпиц/Рида**

Путем клинического осмотра диагноз невуса Шпиц/Рида не выставлен. В 50% случаев ( $n = 2$ ) процесс был расценен как сложный невус, в 50% ( $n = 2$ ) – как интраэпидермальный невус.

При дерматоскопическом исследовании выявлены следующие значимые критерии: асимметрия ( $p = 0,016$ ), неровность границ ( $p < 0,001$ ), гомогенная область темно-коричневого / черного цвета ( $p < 0,001$ ), феномен «звездной вспышки» ( $p < 0,001$ ) (табл. 29, рис. 34).

Таблица 29. Таблица сопряженности. Невус Шпиц/Рида, дерматоскопический осмотр

Гистология Невус Шпиц/Рида		Асимметрия		Всего
		0	1	
0,0	абс.	40	21	61
	%	65,6%	36,1%	100%
1,0	абс.	1	3	4
	%	25%	75%	100%
Всего	абс.	41	24	65
	%	63,1%	36,9%	100%
Гистология Невус Шпиц/Рида		Неровность границ		Всего
		0	1	
0,0	абс.	39	22	61
	%	63,9%	36,1%	100%
1,0	абс.	0	4	4
	%	–	100%	100%
Всего	абс.	39	26	65
	%	60%	40%	100%
Гистология Невус Шпиц/Рида		Гомогенная область темно-коричневого/черного цвета		Всего
		0	1	
	абс.	61	0	61
	%	100%	–	100%
	абс.	0	4	4
	%	–	100%	100%
Всего	абс.	61	4	65
	%	93,8%	6,2%	100%

Таблица 29. Продолжение.

Гистология Невус Шпиц/Рида		Феномен «звездной вспышки»		Всего
		0	1	
	абс.	61	0	61
	%	100%	–	100%
	абс.	1	3	4
	%	25%	75%	100%
Всего	абс.	62	3	65
	%	95,4%	4,6%	100%

Невус-Шпиц/Рида



Рисунок 34. Невус Шпиц/Рида. Дерматоскопический осмотр: асимметрия, неровность границ, гомогенная область темно-коричневого / черного цвета, феномен «звездной вспышки»

Чувствительность дерматоскопической диагностики невуса Шпиц/Рида составила 75%, специфичность – 98,4% (рис. 35).

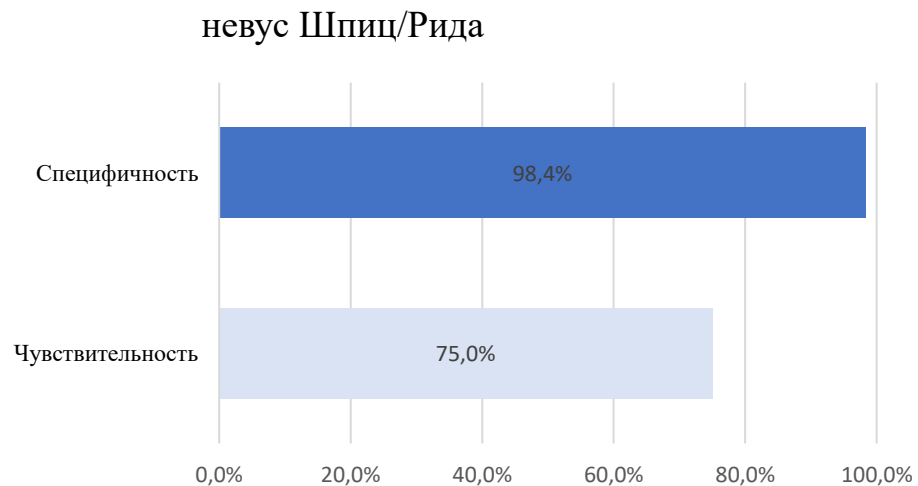


Рисунок 35. Невус Шпиц/Рида: чувствительность, специфичность и дерматоскопической диагностики

### Матрица ошибок, оценка вероятности диагностической ошибки

Визуальная оценка вероятности диагностической ошибки при клиническом осмотре и последующем дерматоскопическом исследовании возможна с помощью сравнительного анализа фактических и предсказанных значений путем построения матрицы ошибок. Фактическое значение (результатирующее значение) – это морфологическая верификация образования, предсказанное – диагноз по результатам клинического осмотра и клинического осмотра с дерматоскопическим паттерном.

Используя абсолютные числовые значения получены следующие метрики:

- True Positive Rate (TPR) (истинно положительный показатель);
- False Positive Rate (FPR) (ложно положительный показатель);
- True Negative Rate (TNR) (истинно отрицательный показатель);
- False Negative Rate (FNR) (ложно отрицательный показатель).

Методика также позволила оценить такие понятия, как точность анализа (доля объектов, действительно принадлежащих данному классу относительно всех, отнесенных системой к последнему), чувствительность (доля истинно положительных классификаций), специфичность (доля истинно



отрицательных классификаций), и оценить f1-score (совместная оценка точности и чувствительности) по нижеследующим формулам.

Точность (precision, PPV- positive predictive value):

$$PPV = \frac{TP}{(TP + FP)}$$

где TP (true positive) – истинно положительный и FP (false positive) – ложно положительный.

Чувствительность (sensitivity, recall, hit rate, TPR):

$$TPR = \frac{TP}{(TP+FN)}, \text{ где FN (false negative) – ложноотрицательный.}$$

Специфичность (specificity, selectivity, TNR):

$$TNR = \frac{TN}{(FP+TN)}, \text{ где TN (true negative) – истинно отрицательный.}$$

F1-score (совместная оценка точности и чувствительности):

$$F1 = 2 \times \frac{\textit{precision} \times \textit{recall}}{\textit{precision} + \textit{recall}}$$

### **Сравнительный анализ фактических и предсказанных значений при клиническом осмотре**

Сравнительный анализ путем сопоставления данных клинического осмотра новообразований кожи с гистологическим диагнозом отображен на рис. 36.

Столбцы в математической матрице представлены прогнозируемыми значениями целевой переменной, строки – фактическими (результатирующими) данными. За пределами главной диагонали имеются множественные числовые значения выше нуля, каждое из которых соответствует диагностической ошибке.

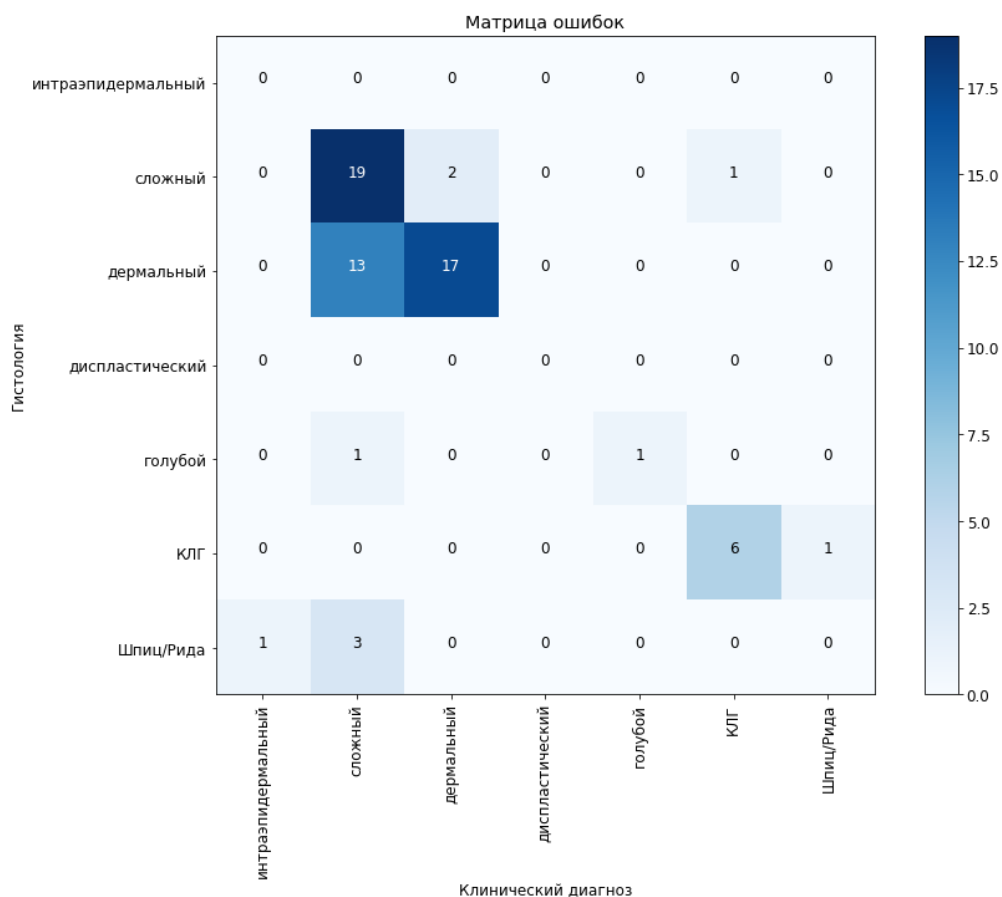


Рисунок 36. Матрица ошибок (сравнительный анализ фактических и предсказанных значений при клиническом осмотре новообразований кожи)

### **Сравнительный анализ фактических и предсказанных значений при дерматоскопическом осмотре**

При дерматоскопической диагностике новообразований кожи в дополнение к осмотру «невооруженным глазом» отмечены лишь единичные числовые включения в структуре математической матрицы за пределами главной диагонали, что демонстрирует единичный характер ошибки (рис. 37).

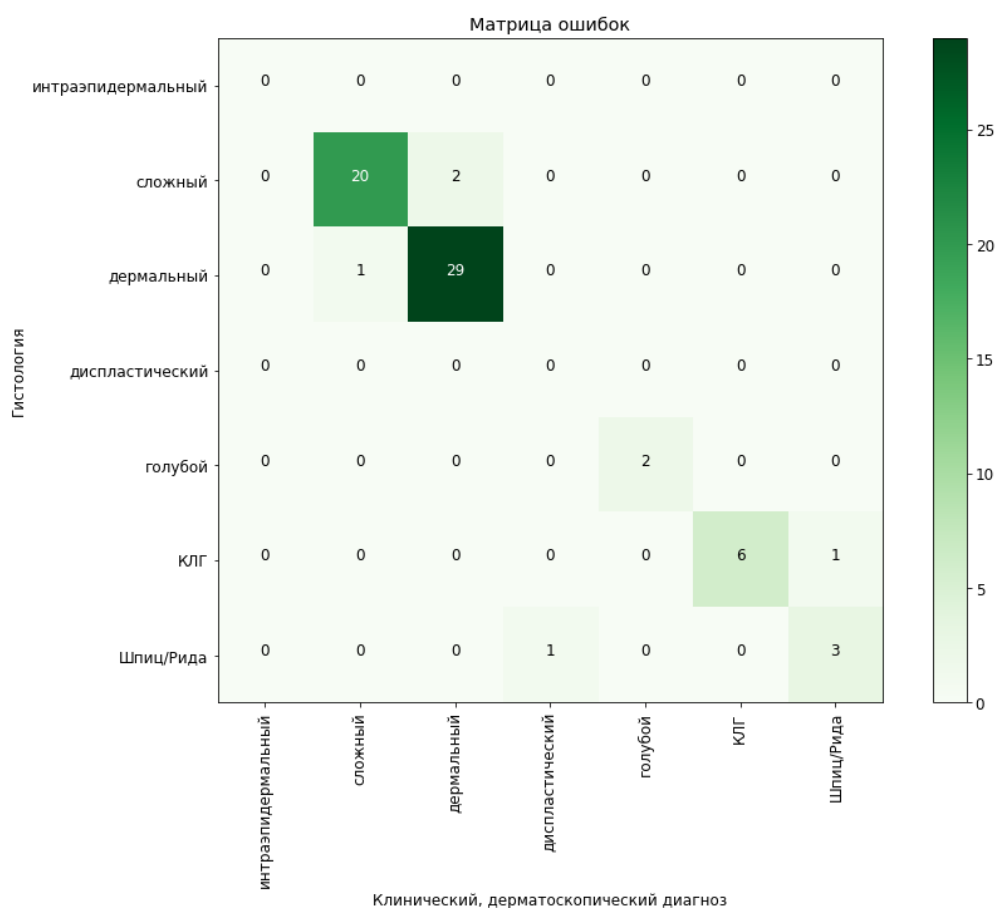


Рис. 37. Матрица ошибок (сравнительный анализ фактических и предсказанных значений при дерматоскопическом исследовании новообразований кожи)

### Оценка диагностической информативности путем расчета математических метрик (точность, чувствительность, специфичность, f1-score)

Расчет математических метрик (точность, чувствительность, специфичность, f1 – score) выполнен при помощи библиотеки Scikit-learn для каждого гистологического варианта новообразования при клиническом осмотре (табл. 30) и дерматоскопическом исследовании (табл. 31).

Таблица 30. Клиническая диагностика, точность, чувствительность, специфичность, f1-score

Гистологический диагноз	Клиническая диагностика			
	точность	чувствительность	специфичность	f1- score
Сложный невус	0,53	0,86	0,60	0,66
Дермальный невус	0,89	0,57	0,94	0,69
Голубой невус	1,00	0,50	1,00	0,67
КЛГ	0,86	0,86	0,98	0,86
Невус Шпиц/Рида	0,00	0,00	0,98	0,00

Таблица 31. Дерматоскопическая диагностика, точность, чувствительность, специфичность, f1-score

Гистологический диагноз	Дерматоскопическая диагностика			
	точность	чувствительность	специфичность	f1- score
Сложный невус	0,91	0,91	0,97	0,91
Дермальный невус	0,94	0,97	0,94	0,95
Голубой невус	1,00	1,00	1,00	1,00
КЛГ	1,00	0,86	1,00	0,92
Невус Шпиц/Рида	0,75	0,75	0,98	0,75

Числовые значения математических метрик при дерматоскопическом исследовании новообразований исследуемой группы значительно превышают данные, полученные путем осмотра элементов без применения эпилюминесцентного микроскопа, что подчеркивает высокую диагностическую информативность инструментального метода.

## Резюме

В результате статистического анализа данных дерматоскопического осмотра новообразований кожи выделены значимые критерии для каждого морфологического варианта, встречающегося у пациентов детского возраста исследуемой когорты.

Диагностически значимые паттерны для пяти вариантов новообразований (сложный, дермальный, голубой невусы, невус Шпиц/Рида и КЛГ) структурированы в таблице 32. Дерматоскопическое исследование кожного элемента с учетом выше представленных морфологических особенностей способствует улучшению дифференциальной диагностики новообразований кожи на доинвазивном этапе.

Такие новообразования кожи, как сложный, дермальный и голубой невусы не имеют злокачественного потенциала. Первые два варианта следует отнести к наиболее распространенным у детей и подростков. Процесс естественной эволюционной трансформации, обусловленный невогенетическими особенностями, в первые два десятилетия жизни человека активно отслеживается у пациентов со сложным и дермальным невусами. Данные два типа новообразований достаточно схожи между собой и в ряде случаев их дифференциальная диагностика затруднительна. В силу множественного характера, экзофитного роста им свойственна частая травматизация, имеющая подтверждение в дерматоскопической картине в виде типичного сосудистого компонента «запятой». Голубой невус кожи у детей и подростков – значительно реже выявляемый доброкачественный меланоцитарный невус, как правило, единичного характера без выраженных трансформационных изменений во времени и исключительной дерматоскопической картиной. КЛГ – доброкачественный элемент сосудистого генеза, обладающий специфическим паттерном, коротким периодом наблюдения и высоким риском травматизации.

Невус Шпиц/Рида у ребенка представляет собой особую категорию новообразований кожного покрова по причине имеющегося риска малигнизации. Дерматоскопическая картина шпицoidных невусов характеризуется специфическим атипичным паттерном.

Таблица 32. Диагностически значимые дерматоскопические паттерны для сложного, дермального, голубого невуса, невуса Шпиц/Рида, КЛГ

Невус Шпиц/Рида	Дермальный невус	Сложный невус	КЛГ	Голубой невус
гомогенная область темно-коричневого, черного цвета (центральная / периферическая) $p < 0,001$	гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область $p < 0,001$	центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная) $p < 0,001$	гомогенная область розово-красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия $p < 0,001$	аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений) $p < 0,001$
феномен «звездной вспышки» $p < 0,001$	типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные) $p < 0,001$	неровность границ $p < 0,001$	$Se - 85,7 \%$ $Sp - 100 \%$	$Se - 100 \%$ $Sp - 100 \%$
неровность границ $p < 0,001$	сосуды по типу «запятой» $p = 0,001$	$Se - 90,9 \%$ $Sp - 97,7 \%$		
асимметрия $p = 0,016$	$Se - 96,7 \%$ $Sp - 94,3 \%$			
$Se - 75 \%$ $Sp - 98,4 \%$				



## ГЛАВА 4. СКОРИНГОВАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ШИРОКОГО ИССЕЧЕНИЯ НЕВУСА ШПИЦ/РИДА, ШКАЛА BASE-SCRAG

Невус Шпиц/Рида — редкий вариант меланоцитарных невусов с особым клинико-гистологическим поведением. Данный вид пигментированных образований очень редко встречается в детском возрасте. Типичной его локализацией является кожа лица, шеи и конечностей, хотя возможно его расположение на других участках кожного покрова. Клинический осмотр всегда дополняется дерматоскопическим, сложность которого определяется нередко наличием у невуса черт меланомы кожи со шпицоидными проявлениями, имитирующими разновидности невуса Шпиц. Как правило, атипичность дерматоскопической картины не подтверждается при патоморфологическом исследовании, однако, не исключены случаи гиподиагностики предпубертатной меланомы, течение которой в детском возрасте носит сверхагрессивный характер. Эволюция невуса Шпиц/Рида может быть различной: от инволютивного течения до быстрого роста новообразования (в течение 6 - 24 месяцев).

Таким образом, за пациентами детского возраста с имеющимся невусом Шпиц/Рида возможно динамическое наблюдение с регулярным клиническим и дерматоскопическим контролем; при появлении же атипичных визуальных (клинических и дерматоскопических) паттернов показано широкое иссечение меланоцитарной опухоли в связи с невозможностью с точностью предсказать наличие гистопатологической атипии, которая может быть связана с агрессивным поведением и вызывать сложность проведения дифференциальной диагностики со шпицоидной меланомой.

Во многих публикациях указаны показания для иссечения пигментных образований кожи у детей старше 12 лет с наличием атипичной дерматоскопической картины [78]. Однако обобщенной регламентированной тактики ведения пациентов с учетом препубертатного периода, эволюционно

обусловленных особенностей невогenezа, дерматоскопического полиморфизма, на сегодняшний день не опубликовано.

С целью создания слаженной системы стратификации и алгоритмизации пациентов на группы с невусом Шпиц/Рида, требующим радикального лечения, и другими меланоцитарными образованиями с возможным динамическим наблюдением их естественного невогenezа в ходе исследования была разработана скоринговая система оценки показаний для радикального хирургического лечения невуса Шпиц/Рида и практическая шкала для анализа демографических, клинических и дерматоскопических паттернов.

### **Корреляционный анализ**

Первым этапом был предпринят корреляционный анализ 77 факторов, характеризующих демографические данные, клинические и дерматоскопические паттерны. Дерматоскопический паттерн оценивался в соответствии с общепризнанными алгоритмами диагностики новообразований кожи у взрослых с возраст – адаптированным подходом, используя правило ABCDE (Stolz W. et al., 1994), 11 – позиционный тест (Menzies S.W. et al., 1996), 7 – позиционный тест (Argenziano G. et al., 1998).

Зависимой переменной (критерием) стал патоморфологический диагноз «невус Шпиц/Рида». В блоке с параметрами демографических данных основную позицию занял возраст ребенка старше 11 лет,  $p < 0,0001$  (Рис. 36). В блоке с параметрами клинического осмотра с невусом Шпиц/Рида коррелировала площадь образования  $\geq 0,38 \text{ см}^2$ ,  $p < 0,01$  (Рис. 37). Из дерматоскопических факторов с невусом коррелировали паттерны «звездной вспышки» ( $p = 0,003$ ), «неровности границ» ( $p < 0,001$ ), «бело-голубой вуали» ( $p < 0,001$ ), «многокомпонентности» ( $p = 0,001$ ), «ретикулярной сети» ( $p < 0,001$ ), «глобул» ( $p < 0,001$ ) и «сосудистых структур (в виде запятой)» ( $p < 0,001$ ) (рис. 38-46).

## ROC-анализ всех значимых предикторов

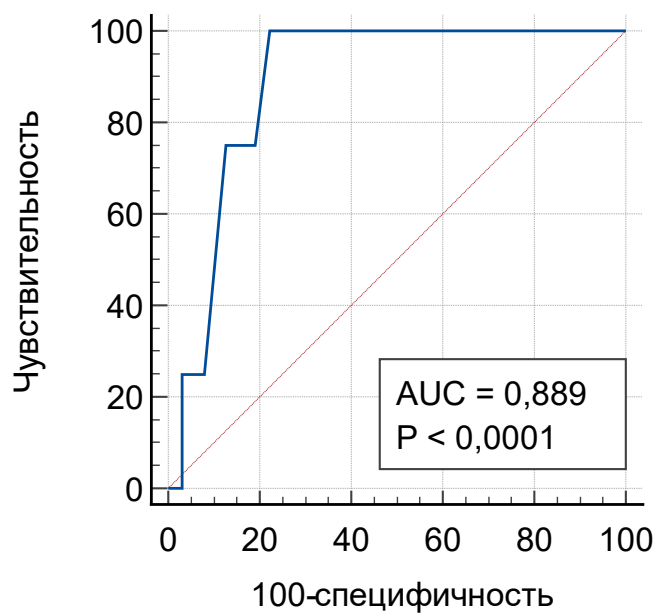


Рисунок 38. ROC-кривая для значения «возраст старше 11 лет»

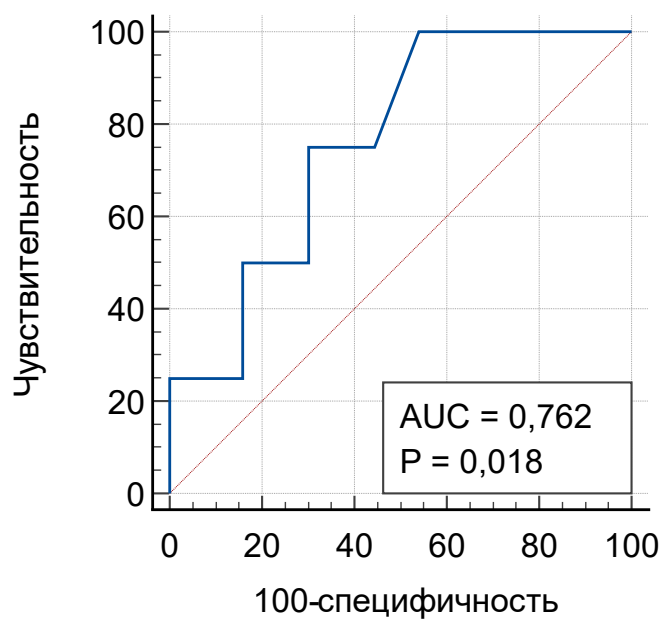


Рисунок 39. ROC-кривая для значения «площадь образования  $\geq 0,38$  см<sup>2</sup>»

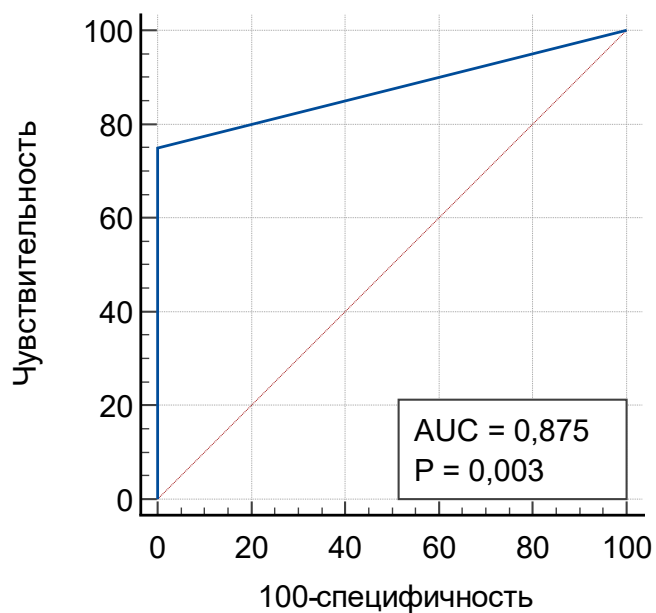


Рисунок 40. ROC-кривая для значения «звездная вспышка»

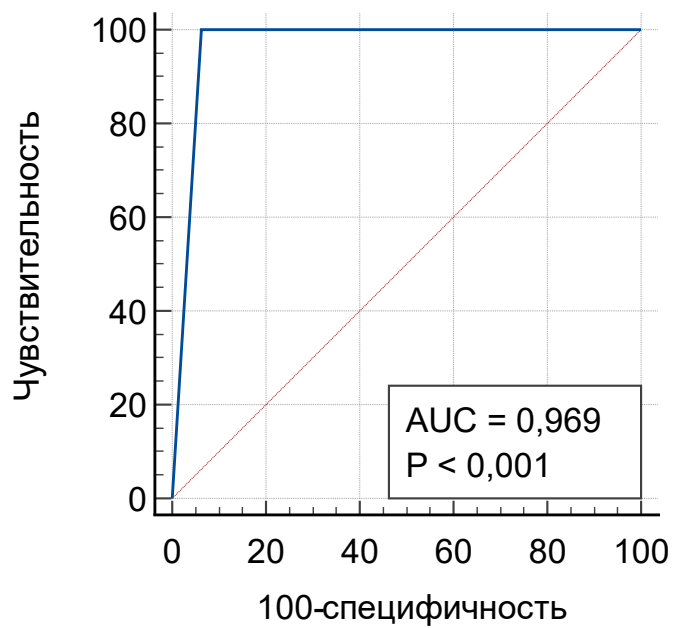


Рисунок 41. ROC-кривая для значения «неровность границ»

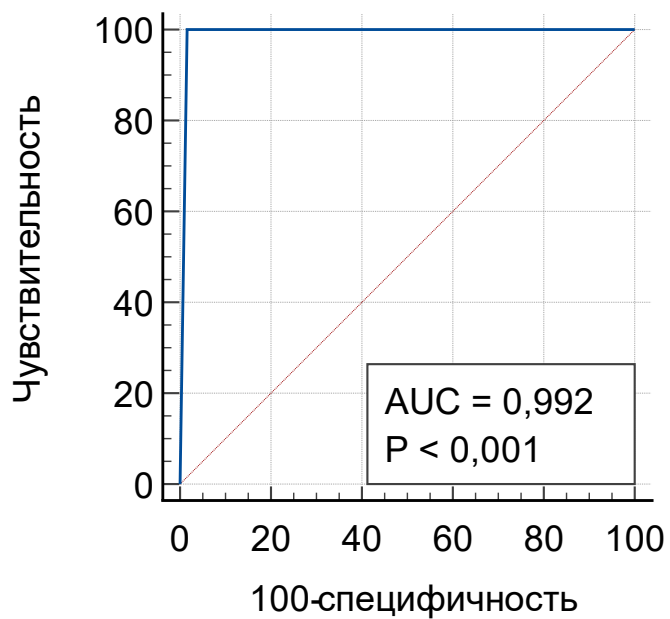


Рисунок 42. ROC-кривая для значения «бело-голубая вуаль»

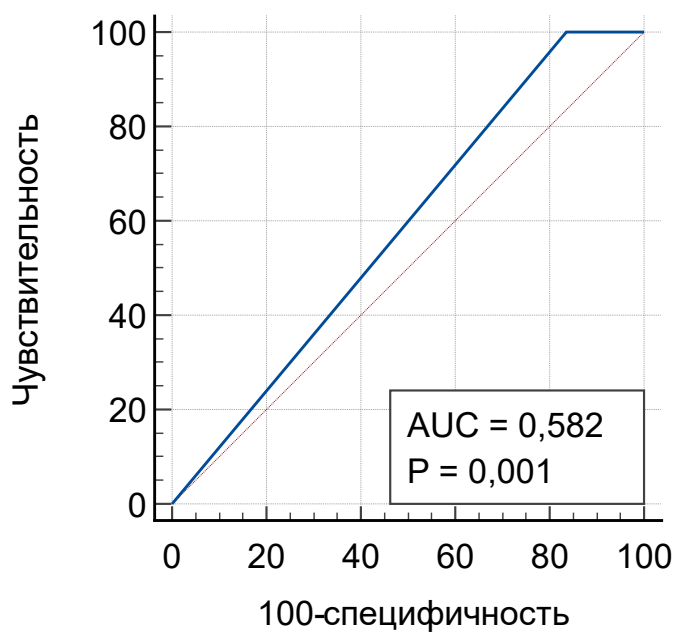


Рисунок 43. ROC-кривая для значения «многокомпонентность»

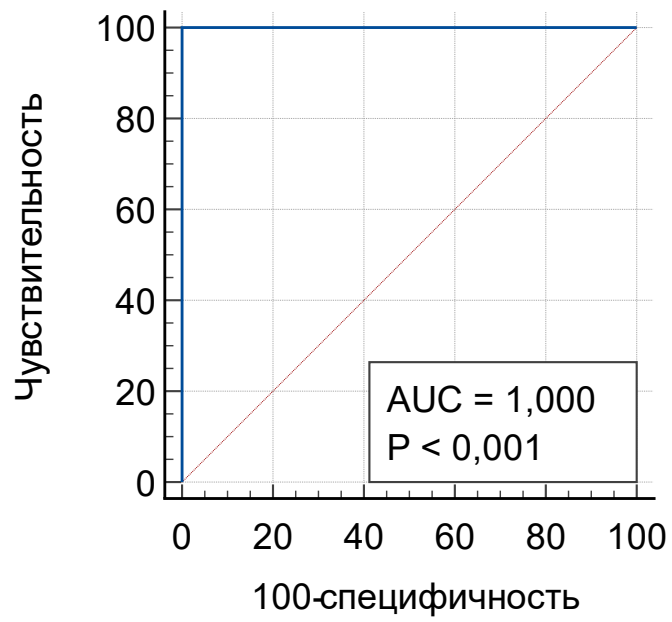


Рисунок 44. ROC-кривая для значения «ретикулярная сеть»

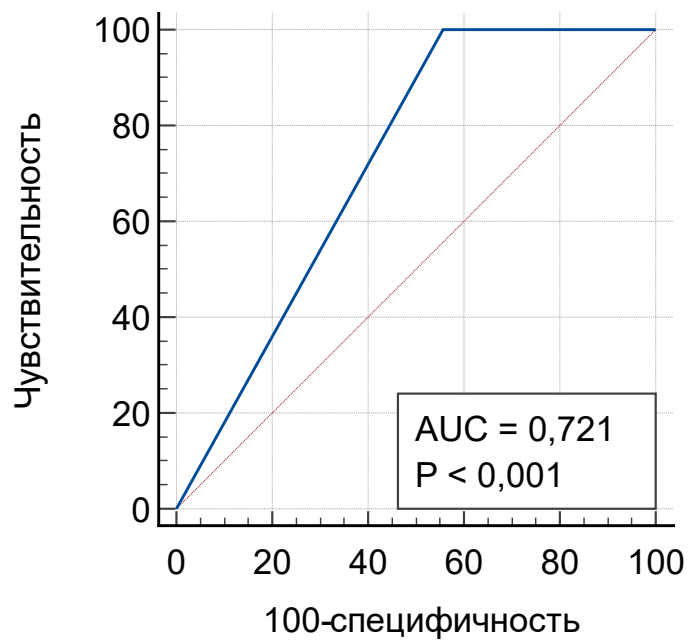


Рисунок 45. ROC-кривая для значения «глобулы»

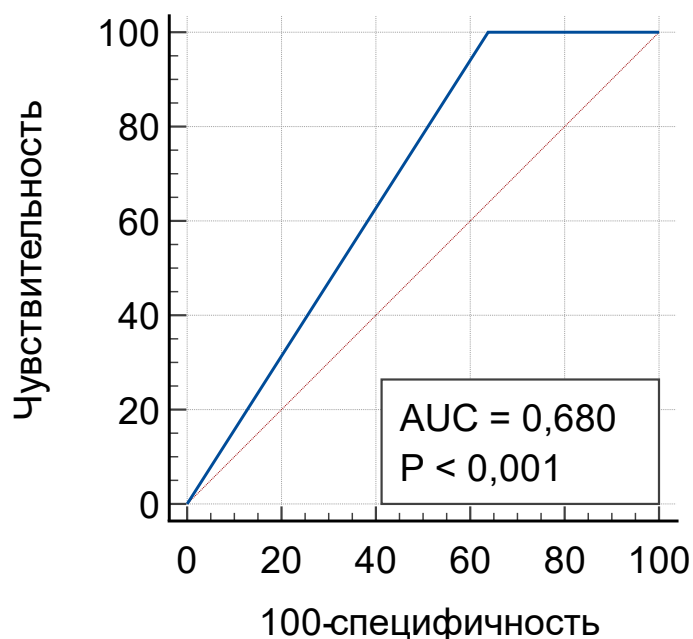


Рисунок 46. ROC-кривая для значения «сосудистых структур (в виде запятой)»

### Расчёт коэффициентов правдоподобия и прогностических коэффициентов

Для всех выявленных в регрессионном анализе признаков были рассчитаны коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты (табл. 33).

Таблица 33. Прогностические коэффициенты

Предикторы	Коэффициент правдоподобия	Прогностический коэффициент	Оценка в баллах
Возраст старше 11 лет	4,5	0,653213	6
Площадь образования $\geq 0,38 \text{ см}^2$	1,85	0,267172	2
«Звездная вспышка»	0,25	-0,60206	6
Неровность границ	2,77	0,44248	4
«Бело-голубая вуаль»	2,18	0,338456	3
Многокомпонентность	1,7	0,230449	2
Ретикулярная сеть	1,36	0,133539	1
Глобулы	1,52	0,181844	1
Сосудистые структуры (в виде запятой)	1,56	0,193125	1

## Скоринговая система анализа показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида у детей и подростков

Таким образом, были выделены большие и малые паттерны (демографические, клинические и дерматоскопические) и создана скоринговая система анализа показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида у детей и подростков. Большие паттерны имели 6, 4 и 3 балла, малые — 2 и 1 балл (табл. 34).

Таблица 34. Демографические, клинические и дерматоскопические паттерны для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса Шпиц/Рида

Градация	Паттерны	Балл
Большие паттерны	Возраст старше 11 лет	6
	«Звездная вспышка»	6
	Неровность границ	4
	«Бело-голубая вуаль»	3
Малые паттерны	Площадь образования $\geq 0,38 \text{ см}^2$	2
	Многокомпонентность	2
	Ретикулярная сеть	1
	Глобулы	1
	Сосудистые структуры (в виде запятой)	1

Определение показаний для удаления невуса у детей и подростков проводится согласно балльной системе. Так, при сумме баллов 0 - 6 пациента можно оставить под наблюдением детского онкодерматолога с ежеквартальным клиническим и дерматоскопическим осмотрами. При сумме баллов 7 и более необходимо решить вопрос о широком иссечении невуса с обязательной гистологической верификацией.



## Шкала BASE-SCRAG

Учитывая все вышеизложенное, была создана шкала BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса Шпиц/Рида (табл. 35).

Таблица 35. Шкала BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса Шпиц/Рида

Аббревиатура	Критерий	Баллы
[B]luish	«Бело-голубая вуаль»	3
[A]ge	Возраст старше 11 лет	6
[S]tarburst	«Звездная вспышка»	6
[E]dge	Неровность границ	4
[S]quare	Площадь образования $\geq 0,38 \text{ см}^2$	2
[C]ontainer	Сосудистые структуры (в виде запятой)	1
[R]eticular network	Ретикулярная сеть	1
[A]typical	Многокомпонентность	2
[G]lobuls	Глобулы	1

Шкала BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса представляет собой математическое суммирование баллов. К сожалению, пациенты с суммой баллов паттернов  $\geq 7$  имеют 100%-ную необходимость иссечения кожного новообразования. Именно это количество баллов и принято как пороговое при использовании данной шкалы.

### Диагностическая информативность

С целью проверки информативности выделенных паттернов был предпринят ROC анализ. AUC  $0,587 \pm 0,0241$  [0,460; 0,706],  $p = 0,0003$ , индекс Юдена 0,1746. Чувствительность составила 100%.

Градация суммы прогностических коэффициентов паттернов и разработка шкалы BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса дает возможность клиницисту предвидеть риск агрессивного характера роста новообразования, возникновения неблагоприятного исхода у таких больных и принять меры по компенсации данного состояния.

Применение шкалы BASE-SCRAG с целью определения тактики ведения пациента с меланоцитарным новообразованием представлено в клинических примерах.

### Клинические примеры применения шкалы BASE-SCRAG

#### Клинический пример 1

Больной С., 12 лет, обратился на прием к детскому дерматоонкологу с жалобами на наличие образования на передней поверхности левого бедра (рис. 47А).

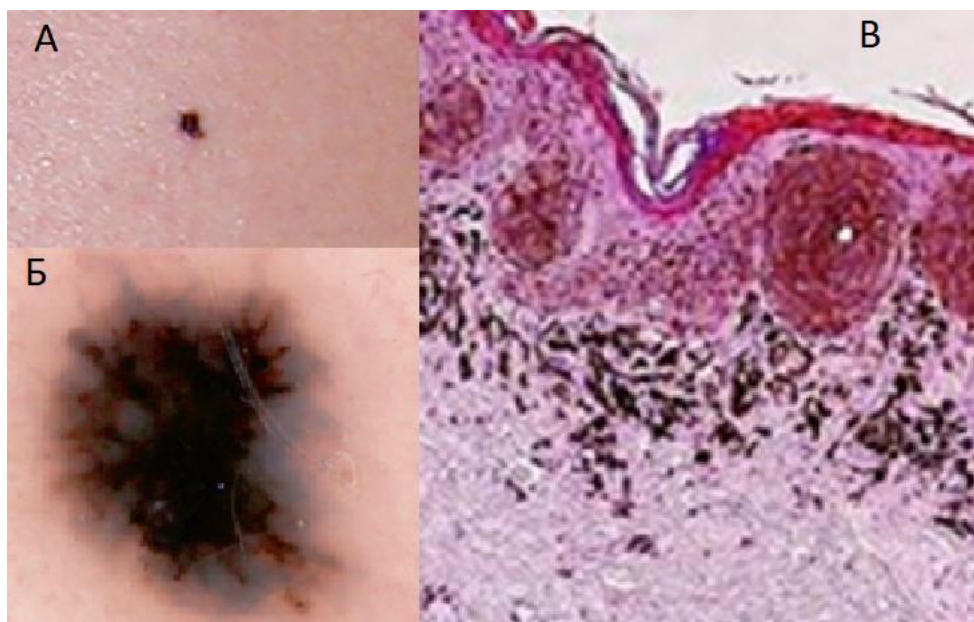


Рисунок 47. А – визуальная картина меланоцитарного невуса; Б – дерматоскопическая картина того же невуса (лучистая черно-коричневая структура («звездная вспышка») внутри сине-серого окрашивания («бело-голубая вуаль»), неровность границ); В – гистологическая картина (меланоцитарное поражение с участками пигментированного паракератоза («звездная вспышка»), дермально расположенные меланофаги отвечают на «бело-голубую вуаль»)

Из анамнеза известно, что образование существует с 10 лет, постепенно увеличиваясь с ростом и развитием ребенка.

При осмотре новообразования невооруженным взглядом визуализировался гиперпигментированный элемент без тенденции к возвышению диаметром до 5 мм.

Дерматоскопически обращали на себя внимание лучистая черно-коричневая структура («звездная вспышка») внутри сине-серого окрашивания («бело-голубая вуаль»), неровность границ невуса (рис. 47Б).

При использовании шкалы BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса сумма баллов составила 19. (возраст старше 11 лет – 6 баллов, «звездная вспышка» – 6 баллов, неровность границ – 4 балла и «бело-голубая вуаль» - 3 балла). Присутствовали все большие атипичные паттерны. Таким образом, больной был ранжирован в группу обязательного удаления этого меланоцитарного образования с широким иссечением. При патоморфологическом исследовании, как и при многих шпидоидных образованиях, корреляций между атипичными дерматоскопическими и гистологическими паттернами не обнаружено (рис. 47В).

#### Клинический пример 2

Больной А., 5 лет, обратился на прием к детскому дерматоонкологу с жалобами на наличие пигментного образования на коже лица (рис. 48А).

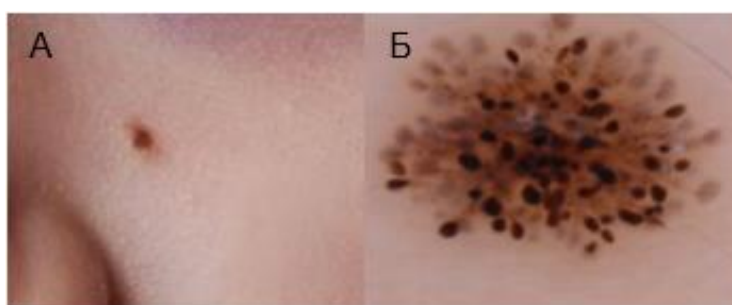


Рисунок 48. А – визуальная картина меланоцитарного невуса; Б – дерматоскопическая картина того же невуса (неровность границ, глобулы)

Из анамнеза известно, что образование появилось несколько месяцев назад в возрасте 4-х лет, активного роста невуса за период наблюдения не было.

При клиническом осмотре определялось меланоцитарное образование коричневого цвета, 4 мм в диаметре, без тенденции к экзофитному росту.

Дерматоскопически обращали на себя внимание неровность границ невуса, глобулярные структуры с более интенсивным накоплением пигмента в центре (рис. 48Б).

При использовании шкалы BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса сумма баллов составила 5 (неровность границ – 4 балла, глобулы – 1 балл). Больших атипичных паттернов не было, тем самым, по сумме баллов больной был ранжирован в группу наблюдения с динамическим ежеквартальным клиническим и дерматоскопическим осмотром.

При контрольном клиническом и дерматоскопическом осмотре меланоцитарного образования через 3 месяца данных за продолженный рост не было, дерматоскопический паттерн не претерпел изменений.

#### Клинический пример 3

Больной К., 6 лет, обратился на прием к детскому дерматоонкологу с жалобами на наличие пигментного образования на коже правого предплечья (рис. 49А).

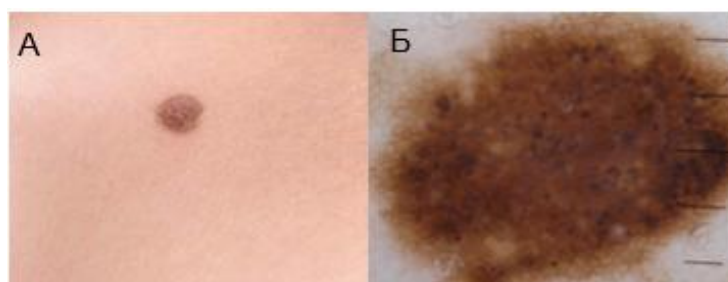


Рисунок 49. А – визуальная картина меланоцитарного невуса; Б – дерматоскопическая картина того же невуса (неровность границ, ретикулярная сеть, глобулы)

Из анамнеза известно, что невус появился полтора года назад. За период наблюдения отмечен незначительный периферический рост.

При осмотре новообразования невооруженным взглядом определялся умеренно пигментированный элемент без тенденции к явному возвышению диаметром до 7 мм (рис. 49А).

Дерматоскопически обращали на себя внимание неровность границ невуса, периферически расположенная ретикулярная сеть, глобулы с интенсивным накоплением пигмента (рис. 49Б).

При использовании шкалы BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса сумма баллов составила 6 (неровность границ – 4 балла, глобулы – 1 балл, ретикулярная сеть – 1 балл). По сумме баллов больной был ранжирован в группу наблюдения с динамическим ежеквартальным клиническим и дерматоскопическим осмотром.

При контрольном клиническом и дерматоскопическом осмотре меланоцитарного образования через 3 месяца изменения дерматоскопической картины не было, отмечен минимальный равномерный периферический рост невуса на 0,5 мм.

#### Клинический пример 4

Больной В., 9 лет, обратился на прием к детскому дерматоонкологу с жалобами на наличие образования на коже левой голени (рис. 50А).

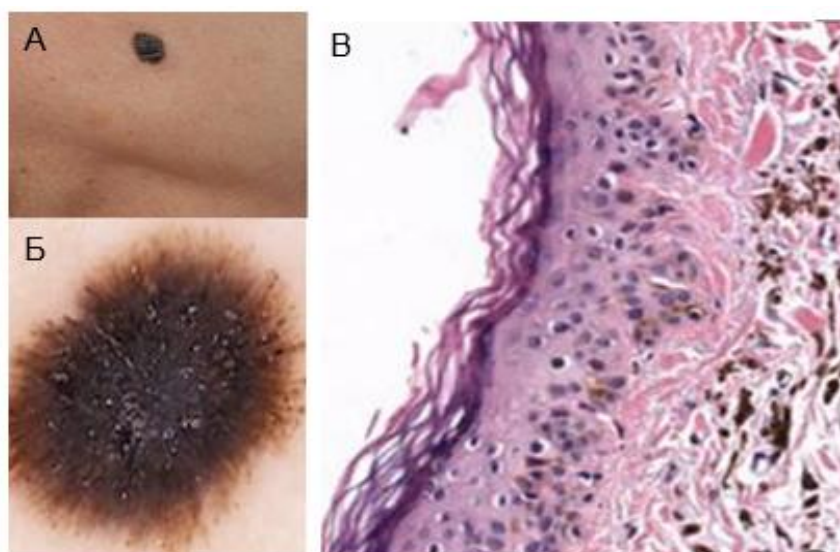


Рисунок 50. А – визуальная картина меланоцитарного невуса; Б – дерматоскопическая картина того же невуса (лучистая черно-коричневая

структура («звездная вспышка»), глобулы. В – гистологическая картина (меланоцитарное поражение с участками пигментированного паракератоза («звездная вспышка»)

Из анамнеза известно, что невус появился месяц назад. За период наблюдения зафиксирован активный периферический рост.

При клиническом осмотре определялось однородное меланоцитарное образование темно – коричневого цвета, 5 мм в диаметре, без тенденции к возвышению (рис. 50А).

Дерматоскопически обратили на себя внимание черно-коричневая структура («звездная вспышка»), глобулы по периферии образования (рис. 50Б).

При использовании шкалы BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса сумма баллов составила 7 (черно-коричневая структура («звездная вспышка») – 6 баллов, глобулы – 1 балл). Присутствовали большой и малый атипичные паттерны. Таким образом, больной был ранжирован в группу обязательного удаления меланоцитарного образования с широким иссечением. При патоморфологическом исследовании был верифицирован меланоцитарный невус Шпиц/Рида, корреляций между атипичными дерматоскопическими и гистологическими паттернами не обнаружено.

## **ГЛАВА 5. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Десятилетия назад искусственный интеллект, в частности нейронные сети, как диагностическая опция в практике врача, казался лишь отдаленной перспективой с зарождающимся пониманием потенциального спектра внедрения машинного обучения и технической составляющей метода. В настоящее время применение нейронных сетей во всех сферах клинической и фундаментальной медицины является все более востребованным и ежедневно совершенствующимся подходом [104].

Доступность крупноразмерных данных в сочетании с достижениями в области высокопроизводительных вычислений и инновационными архитектурами глубокого обучения привела к стремительному внедрению искусственного интеллекта в практическую медицину как онкологического, так и иных профилей [105-108]. Целью программного обеспечения, разработанного и обученного при помощи ИИ, в онкологии может быть выявление патологии, стадирование процесса, оценка молекулярных характеристик опухолей и их микроокружения, поиск новых терапевтических опций, прогнозирование результатов лечения и прочее [109-110].

В медицинской литературе опубликован ряд зарубежных исследований на тему применения машинного обучения и непосредственно нейронных сетей в диагностике новообразований кожи посредством анализа цифровых изображений. В большей части работ отражены возможности ИИ по распознаванию и дифференциальной диагностике меланомы кожи у взрослых пациентов. Аналогичный опыт у детей на сегодняшний день отсутствует.

Итальянский исследователь P. Tschandl в 2021 г. представил сведения об информативности искусственного интеллекта при использовании автоматической оценки клинических и дерматоскопических изображений в диагностике меланомы кожи [111]. Современные архитектуры нейронных сетей по мнению автора способны к выполнению анализа цифрового

изображения новообразований кожи на уровне, сопоставимом с врачом дерматологом.

Точность распознавания злокачественной меланомы на дерматоскопических изображениях пигментных поражений кожи при помощи ИИ и демонстрация ее сравнения с работой врачей отражена и в публикации австралийских коллег (королевская больница Перта, Австралия), опубликованной в 2020 г. [112]. Программа DERM (Deep Ensemble for Recognition of Melanoma — глубокий анализ для распознавания меланомы) была обучена и протестирована с использованием 7102 дерматоскопических изображений морфологически верифицированной меланомы (24%) и доброкачественных меланоцитарных невусов кожи (76%). Чувствительность метода составила 85%, специфичность — 85,3%. В результате метаанализа данных по изучению диагностической информативности клинического осмотра новообразования, дерматоскопического исследования врачами — специалистами, врачами общей практики и применения искусственного интеллекта авторами сделан вывод о схожей точности распознавания меланомы кожи врачами — специалистами (чувствительность — 87,5%, специфичность — 81,4%) и ИИ (85% и 85,3% соответственно). Точность выявления злокачественных образований кожи врачами общей практики продемонстрировала более низкие результаты: чувствительность составила 79,9%, специфичность — 70,9%.

Научных трудов, описывающих применение искусственного интеллекта в диагностике новообразований кожи у детей и подростков на примере отдельно отобранных подтипов меланоцитарных невусов, в литературе не найдено, что подчеркивает актуальность и научную новизну направления исследования.

### **Разработка и обучение нейронной сети, формирование выборок**

В результате работы была разработана и обучена нейронная сеть по распознаванию доброкачественных новообразований кожи у детей и



подростков и выполнена интеграция искусственного интеллекта в мобильное приложение с целью практического применения метода.

На момент создания нейронной сети когорта пациентов детского возраста с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями кожи составила 56 детей.

Гистологические типы новообразований кожи распределились следующим образом: дермальный невус выявлен в 50% случаев ( $n = 28$ ), сложный невус – в 39% ( $n = 22$ ), невус Шпиц – в 7% ( $n = 4$ ), голубой невус – в 4% ( $n = 2$ ).

Помимо пациентов с меланоцитарными невусами кожи различных гистологических вариантов первичная диагностика была проведена 7 пациентам с КЛГ и 2 с меланомой кожи, которые были исключены из дальнейшей части работы. Исключение пациентов с КЛГ обосновано иным генезом образования. Меланома кожи, являясь острейшей проблемой в структуре онкологической патологии, у пациентов детского возраста встречается крайне редко [113, 114]. Согласно последним публикациям, в данную группу включены образования, встречающиеся менее чем в 2 случаях на 1 млн. ежегодно [115]. Редкость нозологии обуславливает малое количество дерматоскопического фотоматериала и ограничивает набор базы, что, к сожалению, делает невозможным корректное машинное обучение и разработку нейронной сети.

На первом этапе была сформирована тестовая выборка из 56 снимков, которую составили дерматоскопические изображения исследуемой группы пациентов.

На втором этапе была сформирована обучающая выборка изображений. По причине ограниченного числа фотоматериала применялась опция аугментация. Преобразованием данных путем отражения, увеличения, вращения, изменения яркости и контрастности изображений удалось достичь увеличения их числа с 600 до 1800.

Разработанная на основе данных обучающей и тестовой выборок НС

написана на языке программирования Python с использованием фреймворка для машинного обучения TensorFlow 2.0. В модели применена парадигма «обучение с учителем», подразумевающая, что каждый элемент выборки имеет классовую принадлежность. Архитектура сети создана на основе предобученной модели «EfficientNet B7». Схематичное изображение архитектуры сети представлено на рисунке 51.

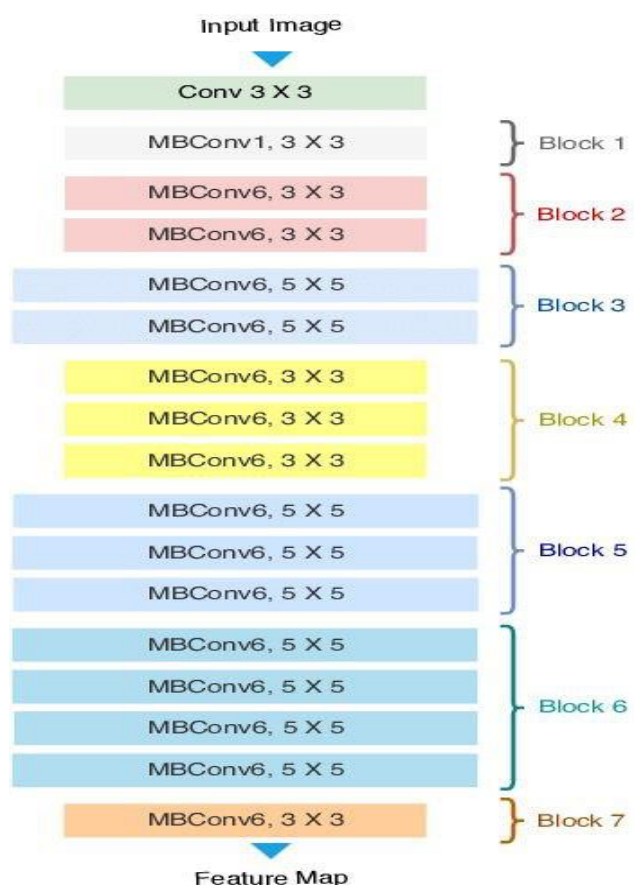


Рисунок 51. Архитектура нейронной сети «EfficientNet B7»

Обучение НС производилось посредством интерактивного процесса корректировки синаптических весов на каждой эпохе методом обратного распространения ошибки. Обучение производилось на графическом процессоре NVIDIA 2080Ti в течение 8 часов. На сотой эпохе обучения на тестовой выборке была достигнута максимальная точность (83%) (рис. 52).

```

Epoch 8/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1335 - accuracy: 0.9610 - val_loss: 1.5669 - val_accuracy: 0.7500
Epoch 9/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1305 - accuracy: 0.9632 - val_loss: 1.6614 - val_accuracy: 0.7917
Epoch 10/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1301 - accuracy: 0.9643 - val_loss: 2.0759 - val_accuracy: 0.7500
Epoch 11/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1294 - accuracy: 0.9599 - val_loss: 2.1312 - val_accuracy: 0.7083
Epoch 12/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1328 - accuracy: 0.9599 - val_loss: 1.7550 - val_accuracy: 0.6250
Epoch 13/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1200 - accuracy: 0.9671 - val_loss: 2.1633 - val_accuracy: 0.6250
Epoch 14/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1206 - accuracy: 0.9682 - val_loss: 1.7448 - val_accuracy: 0.7500
Epoch 15/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1282 - accuracy: 0.9632 - val_loss: 0.4463 - val_accuracy: 0.8333

```

Рисунок 52. Корректировка синаптических весов

Фрагмент модели разработанной и обученной НС представлен на рисунке 53.



Рисунок 53. Фрагмент модели нейронной сети после обучения

Над каждым дерматоскопическим изображением отображены два морфологических варианта невуса, первый – результат предсказания НС, второй – истинный (гистологический) тип новообразования. При совпадении (сложный / сложный) распознавание расценивалось как корректное, при несовпадении (сложный / дермальный) предсказание ИИ было неверным.

## Визуальная оценка вероятности диагностической ошибки

Визуальная оценка вероятности диагностической ошибки при распознавании изображения НС выполнена с помощью сравнительного анализа фактических и предсказанных значений после построения матрицы ошибок (рис. 53). Столбцы матрицы — прогнозируемые значения целевой переменной, то есть диагноз, поставленный по результатам распознавания изображения обученной НС; строки — фактические (результатирующие) показатели, то есть морфологическая верификация процесса. Числовые значения за пределами главной диагонали — диагностические ошибки (рис. 54).

За пределами главной диагонали представленной матрицы ошибок расположены единичные числовые значения, что подтверждает информативность метода. Максимальная диагностическая ошибка выявлена при идентификации сложного невуса, в 5 случаях элемент расценен как дермальный.

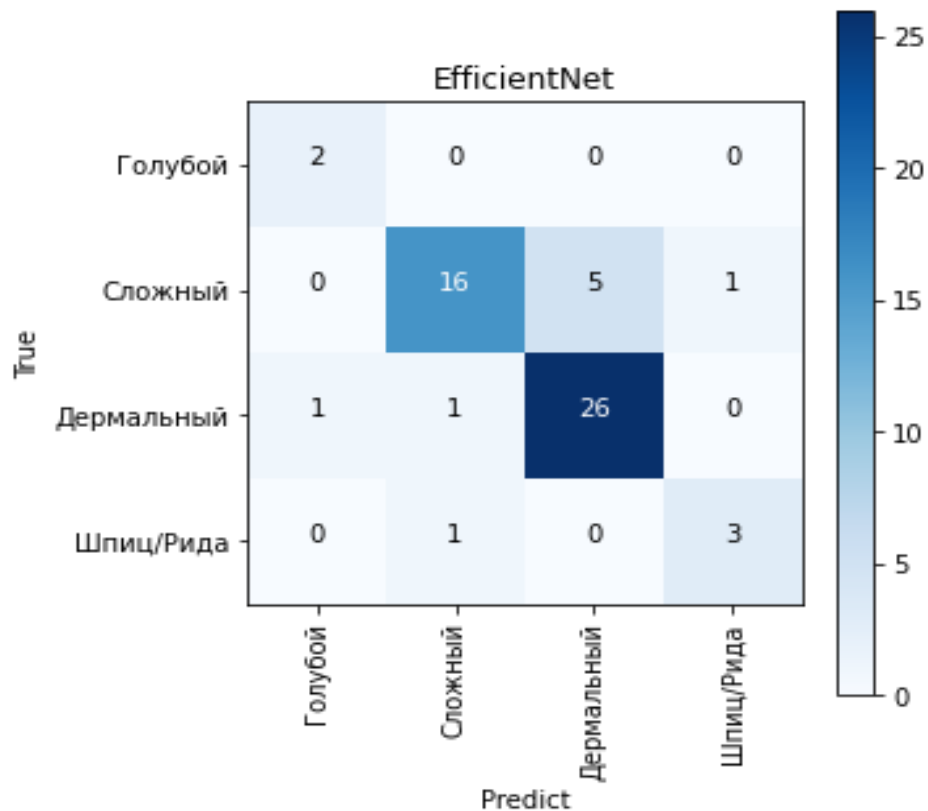


Рисунок 54. Матрица ошибок

Пояснение к рисунку 53:

- число пациентов ( $n = 56$ ) соответствует суммарному числовому значению в матрице;
- главная диагональ (слева направо, сверху вниз) соответствует совпадению диагнозов, распознанных ИИ, и диагнозов по результату гистологического исследования;
- числовое значение в пределах главной диагонали соответствует числу совпадений диагнозов;
- числовое значение за пределами главной диагонали соответствует количеству диагностических ошибок (строка отражает корректный гистологический диагноз, столбец — неверно предсказанный диагноз);
- градация цвета (от светлого к темному) соответствует увеличению числового значения.

### Диагностическая информативность

С целью проверки информативности на тестовой выборке выполнен расчет математических метрик (точность, чувствительность, специфичность, f1-score) при помощи библиотеки Scikit-learn (табл. 36).

Точность анализа — доля объектов, действительно принадлежащих данному классу относительно всех, отнесенных системой к последнему (precision, PPV — positive predictive value — прогностическая ценность положительного результата):

$$PPV = \frac{TP}{(TP+FP)}$$
, где TP (true positive) — истинно положительный результат и FP (false positive) — ложно положительный результат.

Чувствительность - доля истинно положительных классификаций (sensitivity, recall, hit rate, TPR — true positive rate).

$$TPR = \frac{TP}{(TP+FN)}$$
, где FN (false negative) – ложноотрицательный результат.

Специфичность — доля истинно отрицательных классификаций (specificity, selectivity, TNR):

$TNR = \frac{TN}{(FP+TN)}$ , где TN (true negative) – истинно отрицательный

результат.

F1-score (совместная оценка точности и чувствительности):

$$F1 = 2 \times \frac{precision \times recall}{precision + recall}$$

Таблица 36. Математические метрики (точность, чувствительность, специфичность, f1-score)

Гистологический диагноз	Искусственный интеллект (нейронная сеть)			
	точность	чувствительность	специфичность	f1-score
Сложный невус	0,89	0,73	0,94	0,8
Дермальный невус	0,84	0,93	0,82	0,8
Голубой невус	0,67	1,00	0,98	0,8
Невус Шпиц/Рида	0,75	0,75	0,98	0,75

Несмотря на ограниченную выборку, чувствительность метода в зависимости от класса новообразования составила 73% (сложный невус), 93% (дермальный невус), 100% (голубой невус), 75% (невус Шпиц/Рида), специфичность – 94%, 82, 98%, 98% соответственно.

С целью анализа связи между несколькими детерминантами, методикой и морфологией (результатирующие признаки – сложный, дермальный, голубой невусы, невус Шпиц/Рида), учитывая мультипликативный эффект взаимодействия, предпринят мультиклассовый ROC анализ, определены следующие значения AUC: AUC (сложный невус)  $0,790 \pm 0,0049$  [0,652; 0,92], AUC (дермальный невус)  $0,890 \pm 0,0021$  [0,800; 0,980], AUC (голубой невус)  $0,990 \pm 0,0002$  [0,965; 1,0], AUC (невус Шпиц/Рида)  $0,760 \pm 0,0490$  [0,326; 1,0].

Индекс Юдена: 0,670 (сложный невус), 0,750 (дермальный невус), 0,980 (голубой невус), 0,730 невус (Шпиц/Рида) (рис. 55).

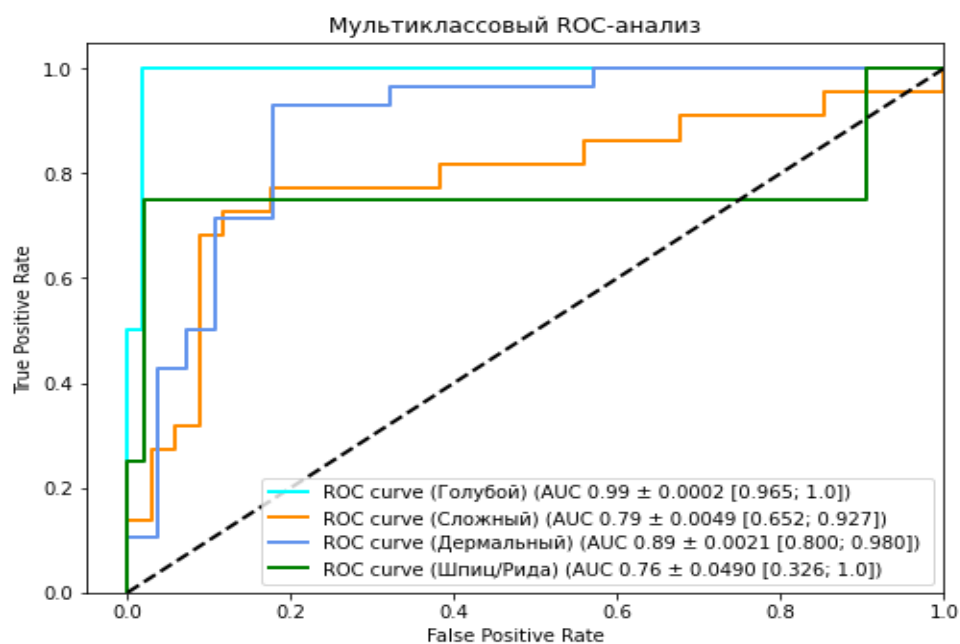


Рисунок 55. Мультиклассовый ROC анализ, AUC

### Интеграция искусственного интеллекта в мобильное приложение

В рамках исследования разработанная НС по распознаванию доброкачественных новообразований кожи меланоцитарного генеза у пациентов детского и подросткового возраста интегрирована в мобильное приложение «Kids nevi». Путем анализа дерматоскопического снимка и распознавания морфологических структурных включений приложение отображает вероятность каждого типа пигментного невуса из четырех возможных с точностью до тысячных.

Принцип работы приложения: после запуска мобильного приложения нажатием кнопки «выбрать фото» выполняется загрузка дерматоскопического снимка, после чего нажатием кнопки «распознать» выполняется анализ изображения и идентификация типа меланоцитарного невуса (голубой, сложный, дермальный невусы или невус Шпиц/Рида) с точностью до тысячных (рис. 56).

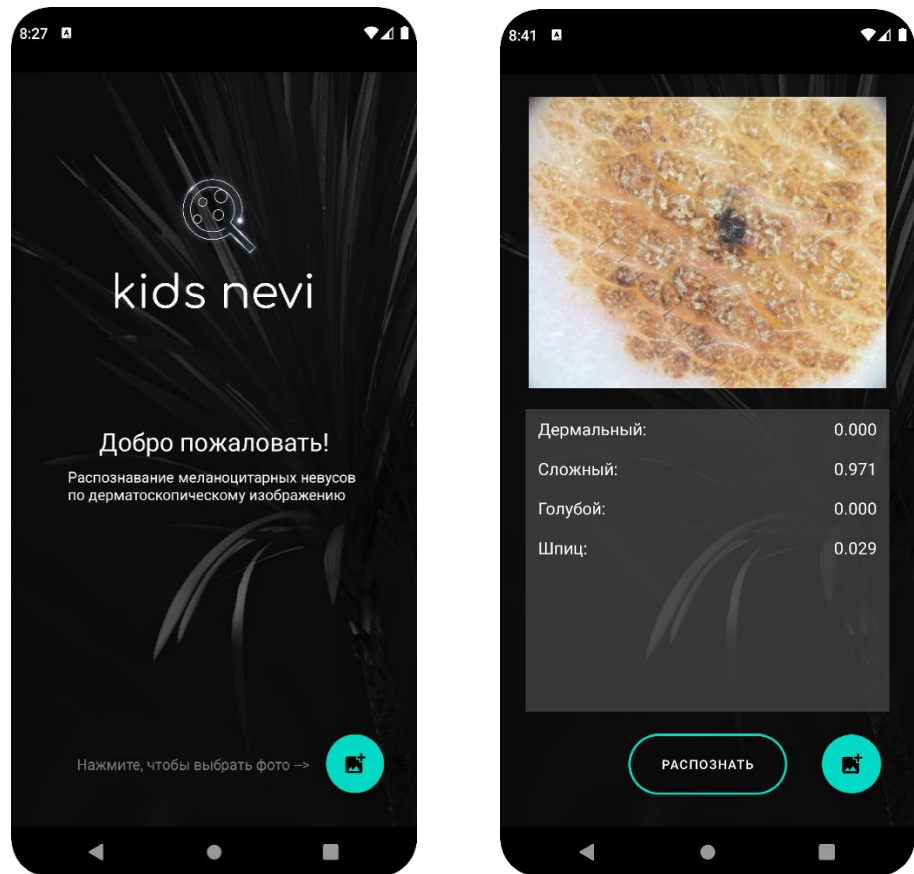


Рисунок 56. Мобильное приложение «Kids nevi»



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детство — динамический период в отношении развития новообразований кожи как меланоцитарного, так и сосудистого генеза, представленных широким профилем морфологических вариантов.

Клинический осмотр или осмотр «невооруженным глазом» новообразования кожного покрова несет определенную диагностическую информативность, которая значительно уступает исследованию с применением эпилюминисцентного микроскопа.

Дерматоскопическое исследование образования кожи — неинвазивный высокоинформативный диагностический метод, в настоящее время все чаще используемый в клинической практике онкологов и дерматологов. Эта безболезненная методика идеально подходит для оценки поражений кожи меланоцитарного и сосудистого генеза у детей.

История метода эпилюминесцентной микроскопии кожи берет свое начало в 1663 г., когда исследователем J. Kolhaus впервые был использован микроскоп в исследовании кровеносных сосудов ногтевого ложа, но наиболее активное развитие дерматоскопии произошло лишь во второй половине XX в., что было связано с бурным развитием технической составляющей. Создание диагностических алгоритмов, применяемых по настоящее время у взрослой категории пациентов, способствовало дальнейшему усовершенствованию дерматоскопического исследования и дифференциальному подходу.

В публикациях зарубежных коллег описаны показания для иссечения пигментных образований кожи у детей старше 12 лет с наличием атипичной дерматоскопической картины, однако обобщенной регламентированной тактики ведения пациентов с учетом препубертатного и пубертатного периода, эволюционно обусловленных особенностей невогенеза у пациентов детского возраста, дерматоскопического полиморфизма в доступной нам литературе нет.

Целью исследования стало создание дерматоскопического алгоритма,

адаптированного для детей и подростков с новообразованиями кожи.

Когорту пациентов составили 65 детей и подростков. Количество пациентов мужского пола незначительно преобладало: мальчиков было 34 (52,3%), девочек – 31 (47,7%). Возраст детей варьировал от 9 до 17 лет, медиана – 14 лет. Минимальный период наблюдения составил 1 день, максимальный – 1569, медиана – 16 дней. Длительность анамнеза варьировала от 5 до 884 недель, медиана – 16 недель. Новообразования кожи были локализованы на коже туловища в 61,5% (n = 40), конечностей в 24,6% (n = 16), головы в 3,1% (n = 2), шеи в 10,8% (n = 7). Множественный характер элементов (более пяти) был отмечен у 55,4% пациентов (n = 36), единичный – у 44,6% (n = 29) соответственно. Удаление новообразований было выполнено посредством хирургического иссечения в 21,5% (n = 14) случаев, удаления хирургическим лазером в 72,3% (n = 47) и панч-биопсии в 6,2% (n = 4).

Патоморфологически процесс был верифицирован как сложный невус в 33,8% (n = 22), дермальный невус в 46,1% (n = 30), голубой невус в 3,1% (n = 2), КЛГ в 10,8% (n = 7), и невус Шпиц/Рида в 6,2% (n = 4) наблюдений.

При анализе распределения количественных показателей в зависимости от гистологического варианта были выявлены статистически значимые различия в категориях «возраст» (p = 0,013) и «длительность анамнеза» (p < 0,001).

Минимальная медиана возраста и интерквартильный размах выявлены у пациентов с невусом Шпиц/Рида (9,0 (8,0; 10,0)), максимальная — у детей с дермальным невусом кожи 15,0 (12,0; 16,0).

Минимальная длительность анамнеза заболевания с медианой в 10,0 (8,0; 25,0) недель выявлена у пациентов с КЛГ. Максимальная длительность анамнеза определена у детей и подростков со сложным невусом — 650,0 (260,0; 728,0) недель.

При распределении новообразований по локализации в зависимости от гистологического варианта выявлены статистически значимые различия (p = 0,029). В исследуемой группе пациентов отмечена характерная локализация

сложного (63,6%, n = 14), дермального невусов (73,3%, n = 22) и КЛГ (42,9%, n = 3) на коже туловища, голубого невуса (100%, n = 2) и невуса Шпиц/Рида на коже конечностей (50%, n = 2).

При распределении новообразований по числу элементов в зависимости от гистологического варианта также выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,029$ ): единичный характер новообразования соответствует голубому невусу, невусу Шпиц/Рида, КЛГ, множественный — дермальному невусу. Сложные невусы были отмечены в равном соотношении как в единичном, так и во множественном числе.

В 77,3% (n = 17) случаев выявлено совпадение клинического и гистологического диагнозов при сложном невусе, в 56,7% (n = 13) при дермальном невусе, в 50% (n = 1) при голубом невусе, в 85,7% при КЛГ (n = 6). Диагноз невус Шпиц/Рида при клиническом осмотре новообразования не был заподозрен: дважды процесс расценивался как интраэпидермальный (пограничный) невус (50%, n = 2), дважды — как сложный невус (50%, n = 2).

В 90,9% (n = 20) выявлено совпадение дерматоскопического и гистологического диагнозов при сложном невусе, в 96,7% (n = 29) при дермальном невусе, в 100% (n = 2) при голубом невусе, в 85,7% при КЛГ (n = 6), в 75% (n = 3) при невусе Шпиц/Рида ( $p < 0,001$ ).

Чувствительность клинического осмотра новообразования кожи составила 31,6% (95% CI 22,4 – 41,9%), специфичность — 92,3% (95% CI 64 – 99,8%), чувствительность дерматоскопии — 96,8% (95% CI 91 – 99,3%), специфичность — 84,6% (95% CI 54,6 – 98,1%). Таким образом, между клиническим осмотром и дерматоскопией были выявлены достоверные различия в информативности ( $p < 0,0001$ ).

Разница в корректной верификации типов новообразований кожи путем клинического и дерматоскопического осмотров напрямую отражает высокую информативность применения микроскопии кожи, значительно превышающую исследование кожного покрова «невооруженным глазом».

При распределении методов удаления новообразований кожи исследуемой группы пациентов в зависимости от гистологического варианта выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ): хирургическое иссечение новообразования определено методом выбора при удалении голубого невуса (100%,  $n = 2$ ) и невуса Шпиц/Рида (75%,  $n = 3$ ), удаление новообразования с помощью хирургического лазера определено методом выбора при дермальном невусе (96,7%,  $n = 29$ ), КЛГ (71,4%,  $n = 5$ ) и сложном невусе (59,1%,  $n = 13$ ), панч – биопсия элемента выполнялась в одном случае удаления невуса Шпиц/Рида (25%) и в 3 случаях удаления сложного невуса (13,6%). Выбор метода терапии был обусловлен размером, локализацией, дерматоскопической картиной элемента и возрастом пациента.

Специфичность и чувствительность значимых дерматоскопических признаков рассчитана с помощью построения таблиц сопряженности для каждого гистологического варианта исследуемой группы пациентов.

Значимых диагностических критериев клинического осмотра пациентов с гистологически верифицированным сложным невусом ( $n = 22$ ) не выявлено. При анализе же данных дерматоскопического исследования пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом сложного невуса выявлены следующие значимые критерии: неровность границ ( $p < 0,001$ ), центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная) ( $p < 0,001$ ). Чувствительность метода в выявлении данного варианта невуса составила 90,9%, специфичность — 97,7%.

Не выявлено и значимых критериев клинического осмотра пациентов с гистологически верифицированным дермальным невусом ( $n = 30$ ). При анализе же данных дерматоскопического исследования гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область ( $p < 0,001$ ), типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные) ( $p < 0,001$ ), сосуды по типу «запятой» ( $p = 0,001$ ) были значимыми критериями диагностики дермального невуса. Чувствительность метода составила 96,7%, специфичность — 94,3 %.

При анализе данных клинического осмотра пациентов с гистологически верифицированным диагнозом голубой невус выявлен значимый диагностический критерий – гомогенная область ( $p = 0,002$ ). Критерий не отмечен уникальным для голубого невуса кожи, так как был описан в 22,7% ( $n = 5$ ) случаев сложного невуса, в 20% ( $n = 6$ ) дермального невуса, 25% ( $n = 1$ ) невуса Шпиц/Рида, 85,7% ( $n = 6$ ) КЛГ. При дерматоскопическом анализе критерий был уточнен в зависимости от цветового компонента. При дерматоскопическом исследовании выявлен значимый критерий: аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений). Чувствительность составила 100%, специфичность — 100%.

При анализе данных клинического осмотра пациентов с гистологически верифицированным диагнозом КЛГ выявлены значимые диагностические критерии – сосудистая структура ( $p = 0,003$ ), гомогенная область ( $p = 0,002$ ). Критерий гомогенной области не является уникальным, как было упомянуто выше. Чувствительность метода клинической диагностики составила 85,7%, специфичность 100%. При дерматоскопическом исследовании выявлен значимый критерий: гомогенная область розово – красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия ( $p < 0,001$ ). Чувствительность составила 85,7%, специфичность – 100%.

Путем клинического осмотра диагноз невуса Шпиц/Рида не выставлялся. При дерматоскопическом исследовании элемента выявлены значимые критерии: асимметрия ( $p = 0,016$ ), неровность границ ( $p < 0,001$ ), гомогенная область темно – коричневого / черного цвета ( $p < 0,001$ ), феномен «звездной вспышки» ( $p < 0,001$ ). Чувствительность составила 75%, специфичность – 98,4%.

Таким образом, в результате анализа выделены статистически значимые дерматоскопические критерии для каждого морфологического варианта новообразования кожи, что способствует улучшению дифференциальной диагностики новообразований кожи на доинвазивном этапе, своевременной

оценке риска злокачественности и целесообразности выполнения биопсии и верификации.

Детей и подростков с невусом Шпиц/Рида целесообразно отнести к особой категории пациентов. Данный вид пигментированных образований очень редко встречается в детском возрасте. Сложность дерматоскопического исследования определяется нередким наличием черт меланомы кожи со шпицоидными проявлениями, имитирующими разновидности невуса Шпиц/Рида. Как правило, атипичность дерматоскопической картины не подтверждается при патоморфологическом исследовании, однако, не исключены случаи гиподиагностики предпубертатной меланомы, течение которой в детском возрасте носит сверхагрессивный характер.

За пациентами детского возраста с имеющимся невусом Шпиц/Рида возможно динамическое наблюдение с регулярным клиническим и дерматоскопическим контролем, при появлении же атипичных визуальных (клинических и дерматоскопических) паттернов показано широкое иссечение меланоцитарной опухоли в связи с невозможностью с точностью предсказать наличие гистопатологической атипии, которая может быть связана с агрессивным поведением и вызывать сложность проведения дифференциальной диагностики со шпицоидной меланомой.

С целью создания слаженной системы стратификации и алгоритмизации пациентов на группы с невусом Шпиц/Рида, требующим радикального лечения, и другими меланоцитарными образованиями с возможным динамическим наблюдением их естественного невогenezа в ходе исследования создана скоринговая система оценки показаний для радикального хирургического лечения невуса Шпиц/Рида и разработана практическая шкала BASE-SCRAG.

Для создания скоринговой системы оценки был выполнен корреляционный анализ 77 факторов, характеризующих не только дерматоскопические паттерны зависимой переменной «невус Шпиц/Рида», но демографические и клинические данные. В результате были выявлены

значимые критерии. В блоке с параметрами демографических данных основную позицию занял возраст ребенка старше 11 лет,  $p < 0,0001$ . В блоке с параметрами клинического осмотра с невусом Шпиц/Рида коррелировала площадь образования  $\geq 0,38 \text{ см}^2$  ( $p < 0,01$ ). Из дерматоскопических факторов с невусом коррелировали паттерны «звездной вспышки» ( $p = 0,003$ ), «неровности границ» ( $p < 0,001$ ), «бело-голубой вуали» ( $p < 0,001$ ), «многокомпонентности» ( $p = 0,001$ ), «ретикулярной сети» ( $p < 0,001$ ), «глобул» ( $p < 0,001$ ) и «сосудистых структур (в виде запятой)» ( $p < 0,001$ ).

Для всех выявленных в регрессионном анализе признаков были рассчитаны коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты с использованием статистической программы Medcalc. Таким образом, были выделены большие и малые паттерны (демографические, клинические и дерматоскопические) и создана скоринговая система анализа показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида у детей и подростков. Большие паттерны имели 6, 4 и 3 балла, малые – 2 и 1 балл.

Определение показаний для удаления невуса у детей и подростков проводится согласно балльной системе. Так, при сумме баллов 0 - 6 пациента можно оставить под наблюдением детского онкодерматолога с ежеквартальным клиническим и дерматоскопическим осмотрами. При сумме баллов 7 и более необходимо решить вопрос о широком иссечении невуса с обязательной гистологической верификацией.

Учитывая все вышеизложенное, создана шкала BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса Шпиц/Рида. С целью проверки информативности выделенных паттернов предпринят ROC анализ. AUC  $0,587 \pm 0,0241$  [0,460; 0,706],  $p = 0,0003$ , индекс Юдена 0,1746. Чувствительность метода составила 100%.

С целью оценки возможности применения искусственного интеллекта в диагностике доброкачественных новообразований кожи у детей разработана и обучена нейронная сеть по распознаванию 4-х типов меланоцитарных невусов кожи (сложный, дермальный, голубой, невус Шпиц/Рида), выполнена

интеграция искусственного интеллекта в мобильное приложение. Валидационная точность составила 83%. Чувствительность метода составила 73% (сложный невус), 93% (дермальный невус), 100% (голубой невус), 75% (невус Шпиц/Рида), специфичность – 94%, 82, 98%, 98%.

С целью анализа связи между несколькими детерминантами, методикой и морфологией (результатирующие признаки – сложный невус, дермальный невус, голубой невус, невус Шпиц/Рида), учитывая мультипликативный эффект взаимодействия, предпринят мультиклассовый ROC анализ, определены AUC: AUC (сложный невус)  $0,790 \pm 0,0049$  [0,652; 0,92], AUC (дермальный невус)  $0,890 \pm 0,0021$  [0,800; 0,980], AUC (голубой невус)  $0,990 \pm 0,0002$  [0,965; 1,0], AUC (невус Шпиц/Рида)  $0,760 \pm 0,0490$  [0,326; 1,0]. Индекс Юдена: 0,670 (сложный невус), 0,750 (дермальный невус), 0,980 (голубой невус), 0,730 невус (Шпиц/Рида).

В рамках исследования разработанная НС по распознаванию доброкачественных новообразований кожи меланоцитарного генеза у пациентов детского и подросткового возраста интегрирована в мобильное приложение «Kids nevi». Путем анализа дерматоскопического снимка и распознавания морфологических структурных включений приложение отображает вероятность каждого типа пигментного невуса из четырех возможных с точностью до тысячных.



## ВЫВОДЫ

1. При анализе дерматоскопических паттернов новообразований со сложным невусом коррелировали неровность границ ( $p < 0,001$ ), центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная) ( $p < 0,001$ ), с дермальным невусом — гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область ( $p < 0,001$ ), типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные) ( $p < 0,001$ ) и сосуды по типу «запятой» ( $p = 0,001$ ), с голубым невусом — аспидно-синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений), с невусом Шпиц/Рида — феномен «звездной вспышки» ( $p < 0,001$ ), неровность границ ( $p < 0,001$ ), гомогенная область темно-коричневого / черного цвета ( $p < 0,001$ ) и асимметрия ( $p = 0,016$ ), с капиллярно – лобулярной гемангиомой — гомогенная область розово - красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия ( $p < 0,001$ ).
2. Чувствительность осмотра «невооруженным глазом» новообразования кожи составила 31,6% (95% CI 22,4 – 41,9%), специфичность — 92,3% (95% CI 64 – 99,8%), чувствительность эпилюминесцентной микроскопии — 96,8% (95% CI 91 – 99,3%), специфичность — 84,6% (95% CI 54,6 – 98,1%);  $p < 0,0001$ .
3. Корреляционный анализ демографических, клинических и дерматоскопических данных пациентов с невусом Шпиц/Рида выявил значимые для диагностики параметры: возраст ребенка старше 11 лет ( $p < 0,0001$ ), площадь образования  $\geq 0,38$  см<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), паттерны «звездной вспышки» ( $p = 0,003$ ), «неровности границ» ( $p < 0,001$ ), «бело-голубой вуали» ( $p < 0,001$ ), «многокомпонентности» ( $p = 0,001$ ), «ретикулярной сети» ( $p < 0,001$ ), «глобул» ( $p < 0,001$ ) и «сосудистых структур (в виде запятой)» ( $p < 0,001$ ).
4. Расчет коэффициентов правдоподобия и прогностических коэффициентов позволил выделить большие и малые дерматоскопические паттерны, на основе которых создана скоринговая

система анализа показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида у детей и подростков и разработана практическая шкала BASE-SCRAG; чувствительность скоринговой системы составила 100%,  $p = 0,0003$ .

5. Созданная нейронная сеть по распознаванию 4-х типов меланоцитарных невусов кожи (сложный, дермальный, голубой невусы и невус Шпиц) интегрирована в мобильное приложение «Kids nevi», что в комбинации с дерматоскопическим осмотром образования позволяет обеспечить «двойной контроль» и корректную диагностику; чувствительность искусственного интеллекта в диагностике новообразований кожи у детей и подростков составила 73% для сложного, 93% для дермального и 100% для голубого невусов и 75% для невуса Шпиц/Рида, специфичность — 94%, 82, 98%, 98% соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Дерматоскопический полиморфизм новообразований кожи у детей и подростков требуют тщательного дифференциально диагностического подхода с пониманием риска злокачественности того или иного морфологического варианта и нередкой морфологической атипии как этапа развития.

Внедрение в практическую деятельность дерматоонколога скоринговой классификации оценки показаний для радикального хирургического лечения невуса Шпиц/Рида и практической шкалы BASE-SCRUG позволяет обеспечить слаженную систему стратификации пациентов с особым гистологическим вариантом новообразований. При этом пациенты с суммой баллов паттернов  $\geq 7$  имеют 100%-ную необходимость иссечения кожного новообразования.

Комплексирование искусственного интеллекта, интегрированного в мобильное приложение «Kids nevi, с дерматоскопическим исследованием дает возможность обеспечить «двойной контроль» за новообразованием кожи и позволяет быстро и корректно диагностировать меланоцитарный невус у детей и подростков.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Стремительные изменения новообразований кожи в течение первых двух десятилетий жизни пациента, возможная этапная атипия, риск озлокачествления отдельных морфологических вариантов диктуют целесообразность дальнейшего изучения новообразований кожи у детей и подростков с проведением долгосрочного наблюдения за большей когортой пациентов.

Для усовершенствования и повышения точности неинвазивной диагностики новообразований кожи в качестве возраст – адаптированного подхода целесообразно продолжение работы в направлении содружественного использования эпилюминисцентной микроскопии и методик машинного обучения.

## СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КЛГ – капиллярно – лобулярная гемангиома

ИИ – искусственный интеллект

НС – нейронные сети

ABCD – [A]symmetry, [B]order, [C]olor, [D]ermoscopic structures – асимметрия, граница, цвет, дерматоскопические структуры

ABCDE – [A]melanotic [B]leeding [C]onsistent color [D]e novo, diameter [E]volution – амеланоз, кровоточивость, однородность цвета, de novo, диаметр, эволюция

AUC – [A]rea [U]nder [C]urve – площадь под кривой

BASE-SCRAG – [B]lush, [A]ge, [S]tarburst, [E]dge, [S]quare, [C]ontainer, [R]eticular network, [A]typical, [G]lobuls – «бело-голубая вуаль», возраст, «звездная вспышка», неровность границ, площадь, сосудистые структуры, ретикулярная сеть, многокомпонентный, глобулы

CI – confidence interval — доверительный интервал

DERM – [D]eep [E]nsemble for [R]ecognition of [M]elanoma — глубокий анализ для распознавания меланомы

TDS – [T]otal [D]ermoscopy [S]core – общий дерматоскопический балл

SONIC – [S]tudy [O]f [N]evi [I]n [C]hildren – исследование о невусах у детей

ISSVA – [I]nternational [S]ociety for the [S]tudy of [V]ascular [A]nomalies – Международное общество сосудистых аномалий

FN – [F]alse [N]egative - ложно отрицательный

FNR – [F]alse [N]egative [R]ate – ложно отрицательный показатель

FP – [F]alse [P]ositive – ложно положительный

FPR – [F]alse [P]ositive [R]ate – ложно положительный показатель

ROC – [R]eceiver [O]perating [C]haracteristic – операционная характеристика приемника

TPR – [T]rue [P]ositive [R]ate – истинно положительный показатель

PPV – [P]ositive [P]redictive [V]alue – предсказательная ценность

положительного результата

TP – [T]rue [P]ositive – истинно положительный

TN – [T]rue [N]egative – истинно отрицательный

TNR – [T]rue [N]egative [R]ate – истинно отрицательный показатель

SE — [S]tandard [E]rror — стандартная ошибка

VS — [v]ersus — против

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Losquadro, W. D. Anatomy of the skin and the pathogenesis of nonmelanoma skin cancer / W. D. Losquadro // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 25, № 3. – P:283-289.
2. Defining the design principles of skin epidermis postnatal growth / S. S. Dekoninck, E. Hannezo, A. Sifrim [et al] // *Cell.* – 2020. – Vol. 18, № 3. – P:604-620.
3. Строение кожи (Кожные и венерические болезни: учебник / под ред. О.Ю. Олисовой. – М.: Практическая медицина, 2015. – 288 с.
4. Basic histological structure and functions of facial skin / O. Arda, G. Nadir, T. Yalçın // *Clin. Dermatol.* – 2014. – Vol. 32, № 1. – P:3-13.
5. Human dermal stem cells differentiate into functional epidermal melanocytes / L. Li, M. Fukunaga-Kalabis, H. Yu [et al] // *J. Cell. Sci.* – 2010. – Vol. 23. – P:853-860.
6. Дерматовенерология: учебник для медицинских вузов / А. В. Самцов, В. В. Барбинов. – СПб.: Спец. Лит., 2008. – 352 с.
7. Дерматовенерология: учебник для студентов высших учебных заведений / В. В. Чеботарёв, О. Б. Тамразова, Н. В. Чеботарёва, А. В. Одинец. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 584 с.
8. Briggaman, R. A. The epidermal-dermal junction / R. A. Briggaman, C. E. Wheeler // *J. Invest. Dermatol.* – 1975. – Vol. 65, № 1. – P:71-84.
9. Дерматовенерология: учебное пособие / С.Л. Кашутин. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2015. – 138 с.
10. Галил – Оглы, Г.А. Дерматоонкология /Г.А. Галил – Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. – М.: Медицина для всех, 2005 – 872 с.
11. Bhawan, J. Melanocytic nevi. A review / J. Bhawan // *Journal of Cutaneous Pathology.* – 1979. – Vol. 6, № 3. – P:153-169.
12. Cheung, W.L. Dermatopathology updates on melanocytic lesions / W. L. Cheung, B. R. Smoller // *Dermatol. Clin.* – 2012. – Vol. 30, №4. – P:617-622.

13. Hunt, R. D. Genital melanocytic nevi in children: experience in a pediatric dermatology practice / R. D. Hunt, S. J. Orlow, J. V. Schaffer // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 70, № 3. – P:429-434.

14. Persistent melanocytic nevi: a review and analysis of 205 cases / L. L. Sommer, S. M. Barcia, L. E. Clarke [et al] // J. Cutan. Pathol. – 2011. – Vol. 38, № 6. – P:503-507.

15. Dermoscopic characteristics of acral melanocytic nevi in children and adolescents / S. S. Erdogan, T. F. Gur, A. V. Turgut Erdemir [et al] // Pediatr. Dermatol. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P:597-603.

16. Меланома кожи и слизистых: клинические рекомендации / М. Д. Алиев, Т. С. Бельшева, Д. В. Буланов [и др.]. – Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийский национальный союз «"Ассоциация специалистов по проблемам меланомы», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов Российское общество детских онкологов», 2020. – 74 с.

17. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma / W. H. Clark, D. E. Elder., D. Guerry [et al.] // Hum. Pathol. – 1984. – Vol. 15, № 12. – P:147-165.

18. What are melanocytes really doing all day long...? / P. M. Plonka, T. Passeron, M. Brenner [et al.] // Exp. Dermatol. – 2009. – Vol. 18, № 9. – P:799-819.

19. Pappo, A. S. Melanoma in children and adolescents / A. S. Pappo // Eur. J. Cancer. – 2003. – Vol. 39, №18. – P:2651-2661.

20. Pediatric melanomas often mimic benign skin lesions: A retrospective study / M. Mitkov., M. Chrest, N. N. Diehl [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2016. – Vol. 75, № 4. – P:706-711.

21. Silverberg, N. Melanoma in childhood: changing our mind-set / N. B. Silverberg, C. C. McCuaig // Cutis. – 2013. – Vol. 92, № 1. – P:217-218.



22. Melanoma and melanocytic tumors of uncertain malignant potential in children, adolescents and young adults – the Stanford experience 1995-2008 / D. R. Berk, E. Labuz, S. S. Dadras [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2010. – Vol. 27, № 3. – P:244-254.
23. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia / P. Youl, J. Aitken, N. Hayward [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 98, № 1. – P:92-98.
24. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia / D. C. Whiteman, P. Valery, W. Whirter [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 70, №1. – P:26-31.
25. Cutaneous melanoma: latest development / A. J. Dixon, H. K. Steinman, A. Nirenberg [et al.] // *Aust. J. Gen. Pract.* – 2019. – Vol. 48, № 6. – P:349-353.
26. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics - update 2019 / G. Claus, T. Amaral, K. Peris [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 126. – P:141-158.
27. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National cancer data base / J. R. Lange, B. E. Palis, D. C. Chang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, №11. – P:1363-1368.
28. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database / J. J. Strouse, T. R. Fears, M. A. Tucker [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 21. – P:4735-4741.
29. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States / M. T. Austin, Y. Xing, A. A. Hayes-Jordan [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2013. – Vol. 48, № 11. – P:2207-2213.
30. Roberts, W. Skin type classification systems old and new / W. Roberts // *Dermatol. Clin.* – 2009. – Vol. 27, № 4. – P:529-533.
31. Pediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis / E. A. Merkel, L. S. Mohan, K. Shi [et al.] // *Lancet Child Adolesc. Health.* – 2019. – Vol. 3, № 9. – P:646-654.

32. Factors associated with nevus volatility in early adolescence / S. A. Oliveria, A. Scope, J. M. Satagopan [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2014. – Vol. 134, № 9. – P:2469-2471.

33. Синельников И. Е. Клиническая диагностика меланомы кожи / И. Е. Синельников, К. А. Барышников, Л. В. Демидов // *Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».* – 2017. – Т. 28, № 1. – С. 68-73.

34. Dermatoscopy of neoplastic skin lesions: recent advances, updates, and revisions / P. Weber, P. Tschandl, C. Sinz // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2018. – Vol. 19, № 11. – P:56-60.

35. Argenziano, G. Dermoscopy of pigmented skin lesions - a valuable tool for early diagnosis of melanoma / G. Argenziano, H. P. Soyer // *Lancet Oncol.* – 2001. – Vol. 2, № 7. – P:443-449.

36. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet / G. Argenziano, H. Soyer, S. Chimenti [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48, № 5. – P:679-693.

37. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma / H. Pehamberger, M. Binder, A. Steiner // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – Vol. 100, № 3. – P:356-362.

38. Accuracy of dermatoscopy for the diagnosis of nonpigmented cancers of the skin / C. Sinz, P. Tschandl, C. Rosendahl [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2017. – Vol. 77, № 6. – P:1100-1109.

39. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice / G. Micali, F. Lacarrubba, D. Massimino [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 64, № 11. – P:35-46.

40. Alternative uses of dermatoscopy in daily clinical practice: an update / G. Micali, A. Verzi, F. Lacarrubba [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2018. – Vol. 79, № 6. – P:1117-1132.

41. Dermoscopy in general dermatology / A. Lallas, I. Zalaudek, G. Argenziano [et al.] // *Dermatol. Clin.* – 2013. – Vol. 31, № 4. – P:679-694.

42. Dermoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms / O. Yélamos, R. Braun, K. Liopyris [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2019. – Vol. 80, № 2. – P:341-363.
43. Rosendahl, C. Dermoscopy in general practice / C. Rosendahl // *Br. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 175, № 4. – P:673-674.
44. Клинические и биологические особенности гигантских врожденных невусов у детей / М. Б. Дорошенко, И. А. Утяшев, Л. В. Демидов [и др.] // *Педиатрия.* – 2016. – Т. 95, № 4. – С:50-56.
45. A Dual concept of nevogenesis: theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi / I. Zalaudek, R. Hofmann-Wellenhof, H. Kittler [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2007. – Vol. 5, № 11. – P: 985-992.
46. Zembowicz, A. Blue nevi and related tumors / A. Zembowicz // *Clin. Lab. Med.* – 2017. – Vol. 37, № 3. – P:401-415.
47. Zembowicz, A. Blue nevi and variants: an update / A. Zembowicz, P. Phadke // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 135, № 3. – P:327-336.
48. Murali, R. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls / R. Murali, S. W. McCarthy, R. A. Scolyer // *Adv. Anat. Pathol.* – 2009. – Vol. 16, № 6. – P:365-382.
49. The spectrum of dermoscopic patterns in blue nevi / A. D. Cesare, F. Sera, A. Gulia [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. Vol. 7, № 2. – P:199-205.
50. Brown, A. Spitz Nevus: Review and Update / A. Brown, J. D. Sawyer, M. W. Neumeister // *Clin. Plast. Surg.* – 2021. – Vol. 48, № 4. – P:677-686.
51. Spitz nevus and other spitzoid tumors in children – part 1: clinical, histopathologic, and immunohistochemical features / L. Sainz-Gaspar, J. Sánchez-Bernal, L. Noguera-Morel [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* – 2020 Jan. – Vol. 111, №1. – P:7-19.
52. Atypical spitz tumors: a diagnostic challenge / K. L. Harms, L. Lowe, D. R. Fullen [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 139, № 10. – P:1263-1270.

53. Valdivielso-Ramos, M. Verrucous spitz nevus / M. Valdivielso-Ramos, D. Roldan, S. Alons // *J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 22, № 6. – P:307-308.
54. Spitz nevus, spitz tumor, and spitzoid melanoma: a comprehensive clinicopathologic overview / G. Ferrara, R. Gianotti, S. Cavicchini [et al.] // *Dermatol. Clin.* – 2013. – Vol. 31, № 4. – P:589-598.
55. Miteva, M. Spitz nevus and atypical spitzoid neoplasm / M. Miteva, R. Lazova // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P:165-173.
56. Weyant, G. W. Halo nevus: review of the literature and clinicopathologic findings / G. W. Weyant, C. G. Chung, K. F. Helm // *Int. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 54, № 10. – P:433-5.
57. Petkovic, M. Unusual presentation of halo nevus in a child / M. Petkovic, S. M. Susic, R. G. Tonic // *Dermatol. Pract. Concept.* – 2019. – Vol. 9, №4. – P:304-305.
58. Kamińska-Winciorek, G. Dermoscopy of halo nevus in own observation / G. Kamińska-Winciorek, J. Szymshal // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2014. – Vol. 31, № 3. – P:152-158.
59. Pogorzelska-Antkowiak A. In vivo reflectance confocal microscopy of halo nevi / A. Pogorzelska-Antkowiak, P. Cornel, M. Agozzino // *Skin Res. Technol.* – 2021. – Vol. 27, № 5. P:841-845.
60. Дерматоскопия (эпилюминесцентная поверхностная микроскопия): in vivo диагностика меланомы кожи / Д. В. Соколов, А. Н. Махсон, Л. В. Демидов [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* – 2008. – Т. 5, № 29. – С. 63-67.
61. Hollander, A. W. Development of dermatopathology and Paul Gerson Unna / A. W. Hollander // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1986. – Vol. 15, № 4. – P:727-734.
62. Buch, J. Dermoscopy saga - a tale of 5 centuries / J. Buch, S. Criton // *Indian J. Dermatol.* – 2021. – Vol. 66, № 2. – P:174-178.

63. Olsson, L. Evolutionary developmental biology: its concepts and history with a focus on Russian and German contributions / L. Olsson, G. Levit, U. Hossfeld // *Naturwissenschaften*. – 2010. – Vol. 97, № 11. – P:951-969.

64. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet / G. Argenziano, H. P. Soyer, S. Chimenti [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48, № 5. – P:679-693.

65. Argenyi, Z. Dermoscopy (epiluminescence microscopy) of pigmented skin lesions. Current status and evolving trends / Z. Argenyi // *Dermatol. Clin.* – 1997. – Vol. 15, № 1. – P:79-95.

66. Johr, R. H. Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms – the ABCD rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist / R. H. Johr // *Clin. Dermatol.* – 2002. – Vol. 20, № 3. – P:240-247.

67. Pellacani, G. Algorithmic reproduction of asymmetry and border cut-off parameters according to the ABCD rule for dermatoscopy / G. Pellacani, C. Grana, S. Seidenari // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20, № 10. P:1214-1219.

68. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas / G. Annessi, R. Bono, F. Sampogna [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56, № 5. – P:759-767.

69. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria / N. R. Abbasi., H. M. Shaw, D. S. Rigel [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, № 22. – P:2771-2776.

70. Babar, K. R. Dermoscopy for melanoma and pigmented lesions / K. R. Babar, S. A. Christine // *Dermatol. Clin.* – 2012. – Vol. 30, № 3. P:413-434.

71. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions / C. Dolianitis, J. Kelly, R. Wolfe [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2005. – Vol. 141, № 8. – P:1008-1014.

72. Small dysplastic congenital melanocytic nevi in childhood as possible melanoma imitators / G. Tchernev, A. Chokoeva, I. Terziev [et al.] // Open Access Maced J. Med. Sci. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P:149-151.

73. Differentiation of combined nevi and melanomas: case-control study with comparative analysis of dermoscopic features / A. Schweizer, C. Fink, I. Bertlich [et al.] // Dtsch. Dermatol. Ges. – 2020. – Vol. 18, № 2. – P:111-118.

74. Dermoscopy of benign and malignant neoplasms in the pediatric population / H. C. Haliasos, I. Zalaudek, J. Malveyh [et al.] // Semin Cutan Med Surg. – 2010. – Vol. 29, № 4. – P:218-231.

75. Dermoscopic evolution of pediatric nevi / F. P. Cengiz, Y. Ylmaz, N. Emiroglu. [et al.] // Ann. Dermatol. – 2019. – Vol. 31, № 5. – P:518-524.

76. Spitz nevi and other spitzoid neoplasms in children: overview of incidence data and diagnostic criteria / E. Dika, G. M. Ravaioli, P. A. Fanti [et al.] // Pediatric Dermatology. – 2017. – Vol. 34, №1. – P:25-32.

77. Atypical spitz tumors: a diagnostic challenge / K. Harms, L. Lowe, D. Fullen [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2015. – Vol. 139, № 10. – P:1263-70.

78. Spitz/Reed nevi: a review of clinical-dermatoscopic and histological correlation / A. F. Pedrosa, J. M. Lopes, F. Azevedo // Dermatol. Pract. Concept. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P:37-41.

79. Spitz nevi: diverse clinical, dermatoscopic and histopathological features in childhood / E. Dika, I. Neri, F. P. Alessandro // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P:70-75.

80. Tlougan, B. E. Spitz nevi: beliefs, behaviors, and experiences of pediatric dermatologists / B. E. Tlougan, S. J. Orlow, J. V. Schaffer // JAMA Dermatol. – 2013. – Vol. 149, № 3. – P:283-291.

81. Pigmented spitz nevi: improvement of the diagnostic accuracy by epiluminescence microscopy / A. Steiner, H. Pehamberger, M. Binder [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1992. – Vol. 27, № 5. – P:697-701.

82. Cheng, T. W. The spectrum of spitz melanocytic lesions: from morphologic diagnosis to molecular classification / T. W. Cheng, M. C. Ahern., A. Giubellino // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 7, № 12. – P:889223.
83. WHO classification of tumors, 4th Edition / D. E. Elder, D. Massi, R. A. Scolyer // *Int. Agency for Res. on Canc.* – 2018. – Vol. 11. – P:108-111.
84. Update on dermoscopy of spitz/reed naevi and management guidelines by the international dermoscopy society / A. Lallas, Z. Apalla, D. Ioannides [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 177, № 3. – P:645-655.
85. Dermoscopy for the pediatric dermatologist. Part III: dermoscopy of melanocytic lesions / E. C. Haliasos, M. Kerner, N. Jaimes [et al.] // *Pediatric Dermatology.* – 2013. – Vol. 30, № 3. – P:281-293.
86. Reassessing the biological significance of congenital melanocytic nevi / G. Argenziano, S. Caccavale, G. Brancaccio [et al.] // *Dermatol. Pract. Concept.* – 2020. – Vol. 10, № 3. – P:e2020068.
87. Congenital Giant Melanocytic Nevi / G. S. Hashmi G., S. S. Ahmed, S. Khan // *Rare Tumors.* – 2009. – Vol. 1, № 1. – P:1-3.
88. Dermoscopic predictors of melanoma arising in small - and medium-sized congenital nevi / R. G. Cuevas, A. Villani, Z. Apalla [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2021. – Vol. 84, № 6. – P:1703-1705.
89. Moustafa, D. Trends in pediatric skin cancer / D. Moustafa, H. Neale, Hawryluk E. B. // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2020. – Vol. 32, № 4. – P:516-523.
90. Hensin, T. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs / T. Hensin, M. O. Jeannette, M. C. Kelly // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2015. – Vol. 72, № 4. – P:717-723.
91. Dermoscopy, confocal laser microscopy, and hi-tech evaluation of vascular skin lesions: diagnostic and therapeutic perspectives / M. Grazzini, I. Stanganelli, S. Rossari [et al.] // *Dermatol. Ther.* – 2012. – Vol. 25, №4. – P:297-303.

92. MacFie, C. C. Diagnosis of vascular skin lesions in children: an audit and review / C. C. MacFie, S. A. Jeffery // *Pediatr. Dermatol.* – 2008. – Vol. 25, № 1. – P:7-12.
93. Stier, M. F. Laser treatment of pediatric vascular lesions: port wine stains and hemangiomas / M. F. Stier, S. A. Glick, R. J. Hirsch // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58, № 2. – P:261-285.
94. Slaughter, K. A. Vascular lesions / K. A. Slaughter, T. Chen, E. Williams // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P:559-571.
95. Weibel, L. Vascular anomalies in children / L. Weibel // *Vasa.* – 2011. – Vol. 40, № 6. – P:439-447.
96. Elluru, R. G. Cutaneous vascular lesions / R. G. Elluru // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 21, № 1. – P:111-126.
97. Gao, J. Features summarization and comparison of four types of cutaneous vascular anomalies / J. Gao, W. Fei, C. Shen // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P:692060.
98. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136, № 1. – P:203-214.
99. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight / K. Anderson, J. Schoch, C. Lohse [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2016. – Vol. 74, № 1. – P:120-6.
100. Infantile hemangioma. Part 2: Management / D. F. Sebaratnam, A. L. Rodríguez Bandera, C. Wong Li [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2021. – Vol. 85, № 6. – P:1395-1404.
101. Satterfield, K. R. Current treatment and management of infantile hemangiomas / K. R. Satterfield, C. B. Chambers // *Surv. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 64, № 5. – P:608-618.



102. Kim, J. H. Dermoscopy: a useful tool for the diagnosis of angiokeratoma / J. H. Kim., M. R. Kim, S. H. Lee // *Ann. Dermatol.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P:468-471.
103. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study / P. Zaballos, M. Carulla, F. Ozdemir [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163, № 6. – P:1229-1237.
104. Currie, G. Machine learning and deep learning in medical imaging: intelligent imaging / G. Currie, H. Elizabeth, E. Rohren // *J. Med. Imaging Radiat. Sci.* – 2019. – Vol. 50, № 4. – P:477-487.
105. Introduction to machine learning, neural networks, and deep learning / R. Y. Choi, A. S. Coyner, J. Kalpathy-Cramer [et al.] // *Transl. Vis. Sci. Technol.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P:1-12.
106. Machine learning in nuclear medicine: part 2-neural networks and clinical aspects / K. Zukotynski, V. Gaudet, C. F. Uribe [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2021. – Vol. 62, № 1. – P:22-29.
107. Shimizu, H. Artificial intelligence in oncology / H. Shimizu, K. I Nakayam // *Cancer Sci.* – 2020. – Vol. 111, № 5. – P:1452-1460.
108. Artificial intelligence in cancer research and precision medicine / B. Bhinder, C. Gilvary, N. S. Madhukar [et al.] // *Cancer Discov.* – 2021. – Vol. 11, № 4. – P:900-915.
109. Автоматизированная диагностика в популяционном скрининге рака легкого / А. А. Барчук, М. Д. Подольский., А. М. Беляев [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2017. – Т. 63, № 2. – С:215-220.
110. Alsaade F. W. Developing a Recognition System for Diagnosing Melanoma Skin Lesions Using Artificial Intelligence Algorithms / F. W. Alsaade, T. H. Aldhyani, M. H. Al-Adhaileh // *Comput. Math. Methods Med.* – 2021. – Vol. 1, № 1. – P:1-20.
111. Tschandl, P. Artificial intelligence for melanoma diagnosis / P. Tschandl // *Ital. J. Dermatol. Venereol.* – 2021. – Vol. 156, № 3. – P:289-299.

112. Detection of malignant melanoma using artificial intelligence: an observational study of diagnostic accuracy / M. Phillips, J. Greenhalgh, H. Marsden [et al.] // *Dermatol. Pract. Concept.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P:e2020011.

113. Злокачественная меланома. Эпидемиология, аналитические показатели эффективности деятельности онкологической службы (популяционное исследование) / В. М. Мерабишвили // *Вопросы онкологии.* – 2017. – Т. 63, № 2. – С:221-233.

114. Эффективность скрининга онкологических заболеваний / Барчук А.А., Арсеньев А.И., Беляев А.М. [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2017. – Т. 63, № 4. – С:557-567.

115. Definding and listing very rare cancers of periadric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric rare tumors / A. Ferrari, I. Brecht, G. Gatta [at al.] // *Current Perspective.* – 2019. – Vol. 110, №1. – P:120-126.