

На правах рукописи



Гаранина Оксана Евгеньевна

**Научное обоснование персонифицированных методов диагностики плоских
пигментированных новообразований кожи головы и шеи**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Шливно Ирена Леонидовна

Официальные оппоненты:

Круглова Лариса Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой

Хлебникова Альбина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии, профессор кафедры

Смирнова Ирина Олеговна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский институт, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Защита диссертации состоится «17» февраля 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент  **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фотоповреждение кожи определяется комплексом биологических эффектов, которые помимо положительного влияния на синтез витамина D, приводят к различным негативным последствиям: солнечным ожогам, пигментации, воспалительным реакциям, фотостарению, повреждению ДНК с развитием мутационной нагрузки и злокачественным новообразованиям кожи (S.J. Felton et al., 2020). Характерные клинические признаки фотоповреждения представлены в эстетически значимой области головы и шеи (C. King et al., 2023). Фотоповрежденная кожа демонстрирует выраженный солнечный эластоз в виде атрофичной дисхромичной кожи с мелко морщинистым рельефом, телеангиэктазиями и увеличением диаметра устьев придатков кожи. Важным проявлением фотоповреждения кожи является появление новообразований как доброкачественных (актиническое и простое лентиго, себорейный, лихеноидный и актинический кератозы), так и маскированных ими злокачественных новообразований кожи – меланомы, плоскоклеточного и базальноклеточного рака (G. Gouda et al., 2022). Одной из самых агрессивных опухолей кожи является меланома, заболеваемость которой увеличивается в большинстве стран мира (А.Д. Каприн и соавт, 2021). Приблизительно 20% меланом локализуется на коже области головы и шеи. Основным патогенетическим путем развития меланомы кожи области головы и шеи является фотоповреждение, что определяет клинические, морфологические и биологические особенности опухоли этой локализации (World Health Organization, 2023). Несмотря на незначительные показатели заболеваемости по сравнению с немеланомным раком кожи, меланома является причиной приблизительно 90% смертей от рака кожи (А.Д. Каприн и соавт, 2021). По данным литературы, выявление меланомы толщиной по Бреслоу менее 0,8 мм обеспечивает пятилетнюю выживаемость пациентов более 90% (R.L. Siegel et al., 2023). Таким образом, раннее выявление меланомы, особенно на стадии *in situ*, или диагностика на стадии ранних инвазивных форм с толщиной по

Бреслоу менее 0,8 мм определяют не только продолжительную общую выживаемость пациентов, но и противопоказания к дополнительным инвазивным диагностическим методам, необходимым для стадирования опухоли (С. Garbe et al., 2020). Особенно остро этот вопрос касается меланом кожи особых локализаций и, в частности, области головы и шеи ввиду сложной анатомической организации.

Вследствие хронического фотоповреждения в области головы и шеи чаще развиваются лентиго меланомы и ее ранний внутриэпидермальный предшественник злокачественное лентиго, или меланомы *in situ*. Стадийная эволюция от неинвазивной к инвазивной форме меланомы должна способствовать возможности диагностики на ранней стадии (World Health Organization, 2023). Однако, индолентная опухоль, часто представленная крупным, неярко пигментированным пятном без субъективных ощущений, воспринимается пациентом как статичное, длительно существующее образование и, соответственно, не представляющее опасность (К. Eddy et al., 2021). Динамические изменения клинической картины новообразования часто идентифицируются пациентом довольно поздно, например, в результате регулярного бытового фотографирования или появления на его поверхности пальпируемого или уже визуализируемого узла, который нередко сопровождается изъязвлением и кровоточивостью (С.М. Olsen et al., 2022). Последние клинические симптомы свидетельствуют о длительно развивающемся радиальном и отсрочено – вертикальном, или инвазивном росте опухоли, высоком метастатическом потенциале и неблагоприятном прогнозе для пациента, то есть поздней диагностике. Маскирование периферического края меланомы области головы и шеи другими клинически сходными доброкачественными и злокачественными меланоцитарными и немеланоцитарными новообразованиями и формирование коллизионных опухолей также являются результатом острого или хронического фотоповреждающего действия. Отсутствие четких клинических границ опухоли кожи этой локализации в некоторых случаях затрудняет диагностику. Оперативное лечение длительно недиагностируемой меланомы кожи области головы и шеи, достигающей большого диаметра и захватывающей несколько анатомических

структур эстетически важной зоны, оставляет косметические и функциональные дефекты. В том числе оперативное лечение даже при адекватных хирургических отступах становится неэффективным ввиду более широких патоморфологических границ опухоли по сравнению с визуализируемыми клиническими, приводящее к рецидивирующему и реже метастатическому прогрессированию заболевания. Множественность нозологических форм новообразований кожи области головы и шеи, имеющих гетерогенное происхождение, определяет кроме хирургического лечения и разнообразные варианты других форм терапевтического воздействия, таких как деструктивные методы, косметологические подходы, топическую терапию (A.J. Dixon et al., 2024).

Во всем мире в повседневной практике в диагностике новообразований кожи получил признание метод дерматоскопии, обладающий высокой диагностической точностью (P. Weber et al., 2020). Широкое использование метода обученными специалистами позволяет выявить признаки тонкой меланомы, предотвратив большое количество необоснованных биопсий (A. Ji-Xu et al., 2022). При достаточном количестве разработанных дерматоскопических алгоритмов в диагностике и дифференциальной диагностике меланомы кожи существует группа новообразований, которые относятся к «серой» зоне. Чаще всего эти новообразования представлены пигментированными пятнами, лишенными четких клинических и дерматоскопических признаков. Локализация таких элементов на лице ограничивает возможность использования инвазивных методов исследования (A. Regio Pereira et al., 2024). Таким образом, необходимо разработать инновационную неинвазивную объективную методику с использованием вспомогательных инструментов для диагностики плоских пигментированных новообразований кожи локализации головы и шеи (M. Costa-Silva et al., 2018; L. Falk et al., 2020; S. Guida et al., 2020; G. Gouda et al., 2022).

Одним из таких инструментов может явиться мультифотонная флуоресцентная томография (МФТ) – метод исследования кожных покровов с субклеточным разрешением, основанный на двухфотонно возбужденной флуоресценции никотинамидадениндинуклеотида, флавинадениндинуклеотида,

меланина, кератогиалина и эластина и генерации второй гармоники на коллагеновых волокнах, с глубиной исследования до 200 мкм. Предыдущими исследованиями установлены МФТ-особенности клинически однозначных предраковых и злокачественных новообразований кожи (С. Garbe et al., 2016). Однако исследований, касающихся дифференциальной диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи с использованием МФТ, на сегодняшний день нет. Таким образом, метод МФТ может позволить получить дополнительную диагностическую информацию о дерматоскопически подозрительном новообразовании кожи головы и шеи из группы «серой» зоны.

Степень разработанности темы исследования

В результате анализа была установлена низкая степень разработанности темы диссертационного исследования.

Несмотря на низкие показатели диагностической точности дерматоскопического исследования в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, на сегодняшний день имеются единичные научные публикации, посвященные поиску новых и без того уже многочисленных дерматоскопических критериев, которые незначительно увеличивают показатели чувствительности и специфичности (С. Navarrete-Dechent et al., 2024).

С помощью МФТ доказана способность прижизненно визуализировать гнезда опухолевых клеток и эффекты палисадинга при поверхностной и узловой формах базальноклеточного рака (М. Balu et al., 2017). При плоскоклеточном раке и актиническом кератозе определены характерные особенности, позволяющие прижизненно их дифференцировать. Предварительно исследована возможность использования МФТ для диагностики меланомы и выделен ряд критериев (М. Balu et al., 2014). В некоторых исследованиях методом МФТ были определены характерные особенности доброкачественных невусов, диспластических невусов и меланомы. Согласно данным исследованиям, МФТ-изображения меланомы характеризуются наличием педжетоидных, атипичных и плеоморфных клеток с высоким уровнем автофлуоресценции. Чувствительность и специфичность данных

критериев меланомы были определены в работе E. Dimitrow et al. (2009) и составили 75% и 80% соответственно. В работе M. Valu et al. (2014) кроме данных признаков отмечаются изменения в дермо-эпидермальном переходе. Рассчитан мультифотонный индекс меланомы. Однако, публикаций, посвященных диагностике и дифференциальной диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, на сегодняшний день нет, что определяет цель настоящего исследования.

Цели и задачи исследования

Цель: дать научное обоснование использования неинвазивных методов исследования для определения тактики ведения плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.

Задачи:

1. Охарактеризовать группу пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи и оценить эффективность их диагностики с использованием индекса обоснованных биопсий в условиях специализированного центра.
2. Описать дерматоскопические признаки, сформировать необходимый набор, позволяющих провести дифференциальную диагностику плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, оценить диагностическую точность, чувствительность, специфичность и согласованность ответов экспертов.
3. Описать диагностические критерии доброкачественных и злокачественных меланоцитарных и немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи с использованием МФТ.
4. Определить частоту использования МФТ-признаков, диагностическую точность, чувствительность, специфичность метода МФТ и согласованность ответов экспертов при проведении дифференциальной диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.

5. Разработать алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, основанный на использовании результатов неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ) для уменьшения количества необоснованных эксцизионных биопсий и широких иссечений.

Научная новизна

Впервые установлено, что плоские пигментированные новообразования кожи головы и шеи характерны для женщин в возрасте младше 65 лет, диаметром более 1 см, с локализацией в височной, скуловой, инфраорбитальной областях, на коже лба и носа.

Впервые для оценки эффективности клинической диагностики рассчитан индекс обоснованных биопсий (ИОБ) в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, который в группе злокачественных меланоцитарных новообразований кожи выше, чем при их локализации на коже туловища и конечностей, с характерной меньшей медианой толщины по Бреслоу, I и II уровнем инвазии по Кларку и отсутствием изъязвления.

Впервые установлены дифференциально-диагностические дерматоскопические признаки, оценены чувствительность, специфичность, диагностическая точность и согласованность ответов врачей-специалистов в анализе дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи «серой» зоны с использованием существующих и новых дерматоскопических алгоритмов диагностики.

В настоящем исследовании впервые установлены дифференциально-диагностические МФТ-признаки плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи и оценены чувствительность, специфичность, диагностическая точность и согласованность ответов врачей-специалистов в анализе МФТ-изображений с использованием этих признаков.

Впервые на основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи,

основанный на изучении критериев неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ), и оценены чувствительность, специфичность, диагностическая точность и индекс обоснованных биопсий при его использовании.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформулированы новые дерматоскопические признаки плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразований кожи головы и шеи.

Сформулированы МФТ-признаки плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, выявленные в пределах 2, 3 и 4 оптических слоев, патоморфологически соответствующие слоям эпидермиса (полиморфные, дендритные и педжетоидные клеточные структуры) и дермо-эпидермальной границы (отсутствие дермальных сосочков).

Сформулированы МФТ-особенности меланоцитарных и немеланоцитарных доброкачественных и злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.

Разработан алгоритм диагностического обследования пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи с использованием неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ) с целью улучшения ранней диагностики, уменьшения количества необоснованных эксцизионных биопсий и широких иссечений и последующего выбора адекватной тактики терапевтического воздействия.

Методология и методы исследования

Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме научной работы, сформулированы цели и задачи, разработан план и методика исследования, проведено обследование больных, систематизация и обработка результатов, на основе чего сформулированы выводы научной работы.

Настоящая работа выполнена на базе Института Педиатрии и Института травматологии и ортопедии Университетской клиники в ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России в период с января 2017 г. по декабрь 2023 г. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №03 от 29.03.2024 г.). У всех больных получено информированное согласие на сбор и обработку персональных данных.

На первом этапе было проведено ретроспективное исследование 8427 амбулаторных электронных карт пациентов с новообразованиями кожи, получавших лечение в период с января 2018 г. по декабрь 2022 г. Целью данного этапа было выяснение демографических, клинико-anamнестических, патоморфологических характеристик плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи и расчет индекса обоснованных биопсий.

На втором этапе проспективного исследования в период с января 2020 г. по декабрь 2023 г. были обследованы 98 пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи. Критериями включения в исследование явились пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие, имеющие жалобы на плоские пигментированные новообразования кожи головы и шеи, которые клинически характеризовались пигментированным пятном любого размера с дерматоскопическим индексом в диапазоне 4,75–5,45, которое в последующем подвергалось инцизионной/эксцизионной биопсии. Из исследования исключались пациенты младше 18 лет, с новообразованиями в виде папулы или узла, с эрозированием или изъязвлением на поверхности, и/или расположенные подкожно или в мягких тканях, по клиническим признакам не имеющий(ие) связи с кожей с дерматоскопическим индексом менее 4,75 или более 5,45, без планирования выполнения инцизионной/эксцизионной биопсии.

Исходное обследование 98 пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи заключалось в проведении дерматоскопического и МФТ-исследования. В последующем был проведен анализ полученных дерматоскопических и МФТ-изображений и выделены новые дерматоскопические и МФТ-признаки плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.

На основе архива полученных дерматоскопических и МФТ-изображений подготовлены 98 клинических случаев, которые были предоставлены экспертам – врачам-дерматологам с опытом работы в дерматоонкологии – для проведения оценки дерматоскопических и МФТ-признаков с последующим расчетом чувствительности, специфичности, диагностической точности методов и согласованности ответов экспертов.

На основании выявленных дерматоскопических и МФТ-признаков был разработан алгоритм диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи и апробирован на подготовленном материале дерматоскопических и МФТ-изображений с расчетом чувствительности, специфичности, диагностической точности и ИОБ.

Полученные данные были проанализированы с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. На этапе проспективного исследования для выравнивания данных в группах сравнения была проведена ретроспективная рандомизация.

Результаты исследования оценивались набором стандартных методов параметрической и непараметрической статистики. Для описательной характеристики количественных показателей использовался традиционный набор расчетов: среднее значение (M), разброс данных или стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me) и квартили (Q1 – Lower Quartile, Q3 – Upper Quartile). Для описания качественных переменных применялось число наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах %).

В каждой группе сравнения равномерность распределения категориальных признаков проверялась с использованием точного критерия Хи-квадрат. За нулевую гипотезу считали одинаковую частоту встречаемости всех уровней категориального признака, за альтернативную – частоту встречаемости хотя бы одного уровня категориального признака отличного от остальных.

По бинарным и категориальным признакам группы сравнивались с помощью точного критерия Фишера для таблиц 2x2. При значениях $p < 0,05$ во всех проводимых расчетах различия считались статистически значимыми. Степень

корреляции количественных дискретных показателей оценивалась с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Для хранения и последующей статистической обработки полученные данные вводились в электронные таблицы.

Положения, выносимые на защиту

1. В амбулаторных условиях плоские пигментированные новообразования кожи области головы и шеи чаще характерны для женщин, средний возраст которых 51 год, диаметром более 1 см, с локализацией в височной, скуловой, инфраорбитальной областях, на коже лба и носа, для которых индекс обоснованных биопсий выше, чем при локализации в области туловища/конечностей, что выявлено в подгруппе меланоцитарных новообразований кожи; злокачественные меланоцитарные новообразования кожи области головы/шеи в отличие от области туловища/конечностей характеризовались меньшей медианой толщины по Бреслоу, I и II уровнем инвазии по Кларку и отсутствием изъязвления.

2. Плоские пигментированные злокачественные меланоцитарные новообразования кожи головы и шеи имеют следующие признаки: из алгоритма признаков – бесструктурные области и точки всех цветов, что отличает лентиго меланому, из специфических дерматоскопических признаков – кольцевидные структуры, псевдопигментная сеть, пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия, из группы новых признаков – изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между фолликулами.

3. МФТ как неинвазивный метод с разрешающей способностью 0,5–2 мкм позволяет визуализировать структуры эпидермиса, включающие дендритные, педжетоидные и полиморфные клеточные структуры, и дермо-эпидермального соединения – отсутствие дермальных сосочков, соответствующие плоским пигментированным новообразованиям кожи головы и шеи.

4. Для меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи характерен набор дифференциально-диагностических

МФТ-признаков: при злокачественных неинвазивных (злокачественное лентиго, или меланома *in situ*) – описаны педжетоидные и дендритные клеточные структуры, для злокачественных инвазивных (лентиго меланома, поверхностно распространяющаяся меланома) – педжетоидные, дендритные клеточные структуры и отсутствие дермальных сосочков, для доброкачественных – только дендритные клеточные структуры; немеланоцитарные злокачественные плоские пигментированные новообразования кожи области головы и шеи при МФТ-исследовании характеризуются наличием только одного МФТ-признака – полиморфных клеточных структур, для доброкачественных не описан ни один из злокачественных МФТ-признаков; МФТ характеризуется показателями чувствительности (89%), специфичности (76%), диагностической точности (85%) и согласия специалистов (индекс каппа = 0,81) при использовании метода для дифференциальной диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.

5. При использовании дифференциально-диагностического алгоритма при плоских пигментированных новообразованиях кожи области головы и шеи с использованием неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ) установлены показатели чувствительности 93%, специфичности 82% и диагностической точности 90%, которые выше, а индекс обоснованных биопсий, равный 2,9, ниже по сравнению с использованием только дерматоскопического исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, пункту 4 «Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа, основанная на отображенных результатах апробированного научно-методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Материалы диссертационного исследования доложены на следующих конференциях: Межрегиональная научно-практическая конференция «Современные тенденции в онкологической практике. Альметьевская агломерация» (г. Нижнекамск, 2018); III Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы онкодерматологии» (г. Нижний Новгород, 2018); XII Международный Форум дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2019); Ежегодная конференция ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» (г. Москва, 2019); VII Всероссийский конгресс по дерматоскопии (г. Москва, 2019); Научно-практическая конференция с мастер-классами «Практические аспекты диагностики и лечения меланомы кожи» (г. Южно-Сахалинск, 2019); VIII Межрегиональная научно-практическая конференция «Розовая лента» (г. Тверь, 2019); Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая онкологическая конференция «Волжские огни II» (г. Нижний Новгород, 2019); V Международная конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии, онкологии и эстетической» (г. Киров, 2019); Межрегиональная научно-практическая конференция «Дерматовенерология и косметология: от инновации к практике» IFDC2019 (г. Нижний Новгород, 2019); Международный мастер-класс «Новая волна в дерматоскопии и дерматоонкологии 2019» (г. Юрмала, Латвия, 2019); XIII Международный Форум дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2020); XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Казань, 2020); Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2020» (г. Москва, 2020); VI Международная научно-практическая ONLINE конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии, онкологии и эстетической медицины» (г. Киров, 2020); Межрегиональная междисциплинарная

научно-практическая онкологическая конференция «Волжские огни III» (г. Нижний Новгород, 2020); Forum for Interdisciplinary Research in Medical Science and Technology (г. Москва, 2020); IDEA Congress (Турция, 2020); Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2021» с международным участием (г. Санкт-Петербург, 2021); II Форум дерматоскопии Казахстана (Казахстан, 2021); Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России «Батунинские чтения» (г. Нижний Новгород, 2021); Юбилейная конференция, посвященная 75-летию ГБУЗ «Городская Клиническая Онкологическая Больница №1 г. Москвы» / «Онкологический Клинический Диспансер №1 г. Москвы» «Проблемы и перспективы лечения злокачественных опухолей головы и шеи» (г. Москва, 2021); Ежегодная конференция дерматовенерологов и дерматоонкологов: проблемы и решения. Профилактика в дерматоонкологии» в рамках XI Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2021); X Межрегиональная научно-практическая конференция «Розовая лента» (г. Тверь, 2021); Конференция «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (г. Москва, 2021); Научно-образовательная конференция «Меланома» (г. Москва, 2022); Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2022» с международным участием (г. Москва, 2022); VI Международный Форум онкологии и радиотерапии «For life/Ради жизни» (г. Москва, 2022); Научно-практическая конференция с мастер-классами «Практические аспекты диагностики и лечения меланомы кожи» (г. Иркутск, 2022); III конференция InteDeCo-2022 «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (г. Москва, 2022); Научно-практическая конференция «Дерматология особых локализаций» (г. Нижний Новгород, 2023); Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2023» с международным участием (г. Москва, 2023); Научно-практическая конференция

дерматологов и косметологов с международным участием «Батунинские чтения» (г. Нижний Новгород, 2023).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 6 от 17 апреля 2024 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Дифференциально-диагностический алгоритм диагностики пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи лица с использованием неинвазивных методов исследования (дерматоскопия, МФТ) внедрен в практику диагностического обследования пациентов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГАУЗ НО «НИИКО «НОКОД» и ГБУЗ НО «НОКВД».

Результаты исследования используются в педагогическом процессе на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в том, что автором разработаны научная стратегия и методология, проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, обоснованы цель и задачи, сформулированы основные положения диссертации, составляющие ее новизну и практическую значимость, выполнен основной объем исследований, проведен анализ полученных данных, написаны статьи, настоящая диссертация и представлены основные результаты на научных конференциях регионального, общероссийского и международного уровня. Диссертанту принадлежит идея разработки алгоритма обследования пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи лица.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 28 печатных работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 12 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 6 иных публикаций по теме диссертационного исследования; 2 патента; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 316 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и 3 приложений. Работа иллюстрирована 149 таблицами (3 таблицы в приложениях) и 43 рисунками. Список литературы состоит из 244 источников, в том числе 217 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базах Института педиатрии (директор – д. м. н. А.Е. Лаврова) и Института травматологии и ортопедии (директор – к. м. н. И.Ю. Арефьев) Университетской клиники, Научно-исследовательского института биомедицинских технологий и экспериментальной онкологии (директор – к. б. н. М.А. Сироткина) ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

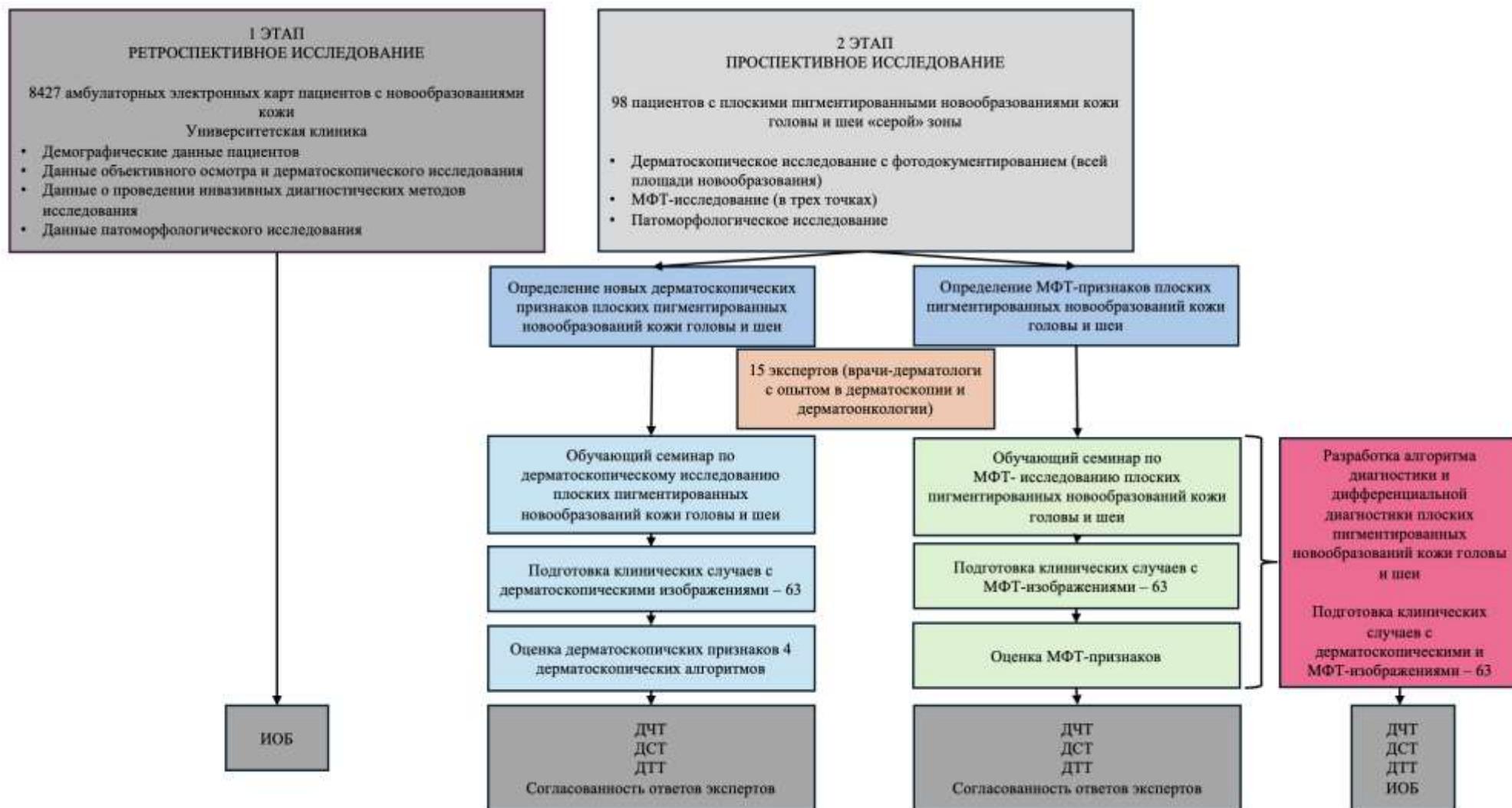


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Ретроспективное когортное исследование электронной первичной документации проводилось на клинической базе кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

На этапе ретроспективного исследования из 8427 проанализированных электронных амбулаторных карт пациентов с новообразованиями кожи с патоморфологическим исследованием было удалено 3818 плоских пигментированных новообразований кожи у 3703 пациентов. Плоские пигментированные новообразования кожи статистически значимо встречались у пациентов в области головы и шеи (54%, $p=0,45$): количество женщин превалировало над количеством мужчин ($p=0,007$), средний возраст которых составил 42 [32,5; 51,1] года.

Из клинических особенностей плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи статистически значимо превалировали новообразования диаметром более 1 см (385/54,8%/ $p=0,007$) с анатомическими локализациями в скуловой (20,8%), инфраорбитальной (19,7%), височной областях (18,4%), на коже лба (18,1%) и носа (16,6%) ($p<0,05$).

В структуре нозологических форм плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи при сравнении с группой новообразований, встречающихся в области туловища и конечностей, среди доброкачественных меланоцитарных статистически значимо превалировали – простое лентиго, смешанный невус ($p=0,023$), диспластический невус ($p=0,044$), из немеланоцитарных доброкачественных – актиническое лентиго ($p=0,034$), лихеноидный кератоз ($p=0,045$), актинический кератоз ($p=0,006$), из немеланоцитарных злокачественных – плоскоклеточный рак *in situ*, или болезнь Боуэна ($p=0,041$), из меланоцитарных злокачественных – меланома *in situ* ($p=0,037$), лентиго меланома ($p=0,046$) (Рисунок 2).

Медиана толщины по Бреслоу злокачественных меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи ниже, чем при локализации в области туловища и конечностей, также статистически значимо

превалировали в области головы и шеи меланомы с I и II уровнем по Кларку и с отсутствием изъязвления (Таблица 1).

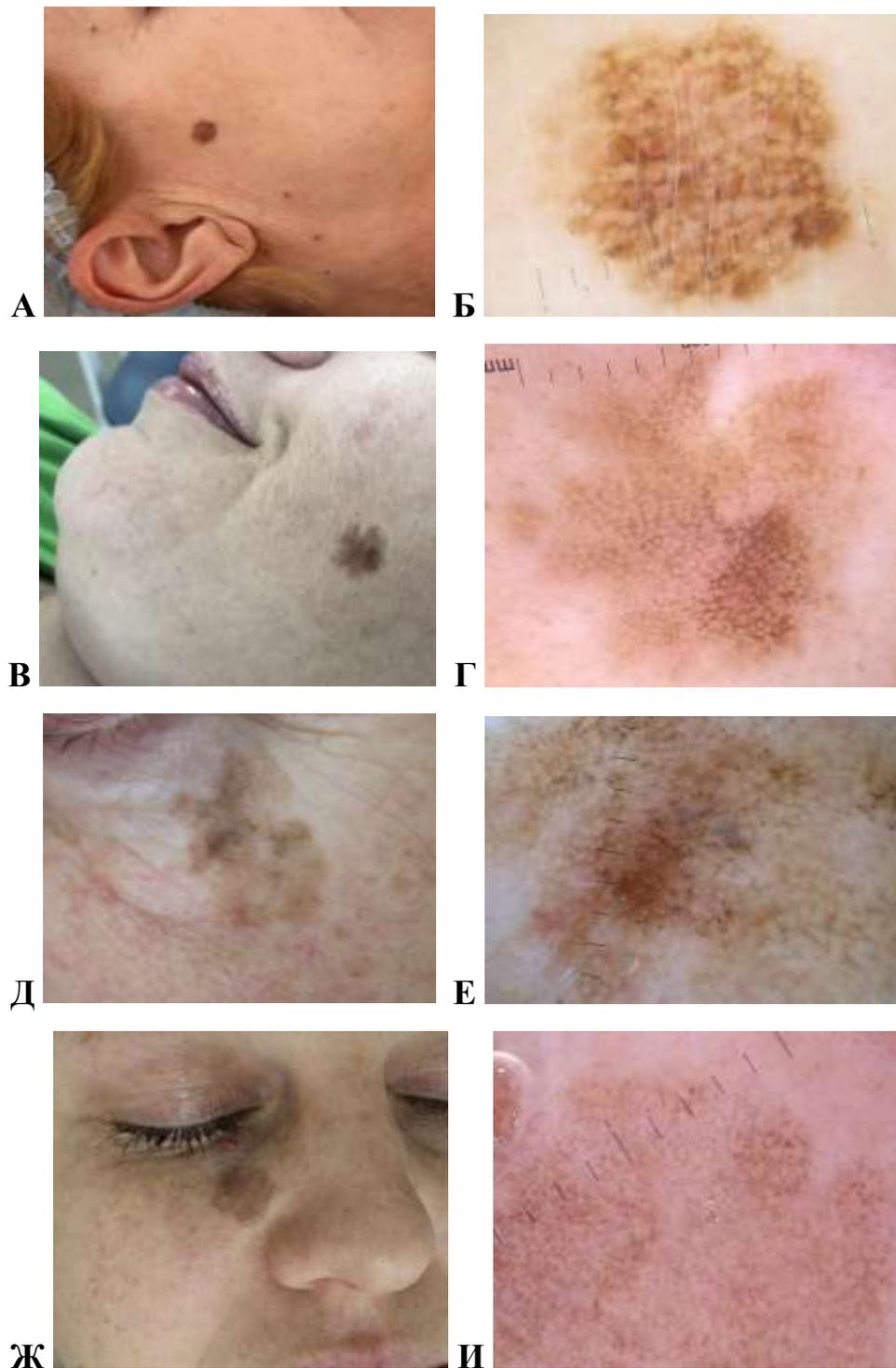


Рисунок 2 – Клиническое и дерматоскопическое изображение плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи: диспластического невуса (А, Б), меланомы *in situ* (В, Г), лентиго меланома (Д, Е), пигментированной формы актинического кератоза (Ж, И)

Таблица 1 – Патоморфологические характеристики плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразований кожи

Характеристики опухоли		Область головы и шеи	Другая (туловище, конечности)	p
Толщина по Бреслоу, мм	Me	0,4 [0,28; 0,69]	0,74 [0,5; 1,5]	0,002
Уровень инвазии по Кларку, абс. число (%)	I	21 (16,9%)	2 (1,6%)	0,0014
	II	75 (60,5%)	19 (15,4%)	0,033
	III	0	7 (5,6%)	-
	IV	0	0	-
	V	0	0	-
Изъязвление, абс. число (%)	Нет	96 (77,4%)	16 (12,9%)	0,038
	Есть	0	12 (9,7%)	-

Индекс обоснованных биопсий (ИОБ) рассчитывался путем деления общего количества удаленных новообразований кожи (УНК) на количество патоморфологически подтвержденной меланомы кожи (ПатМел) согласно формуле:

$$\text{ИОБ} = \text{УНК} / \text{ПатМел.}$$

ИОБ для всех злокачественных новообразований кожи области головы и шеи составил 4,4 отн. ед., для области туловища и конечностей – 1,4 отн. ед. Для меланомы в области головы и шеи индекс обоснованных биопсий был равен 6,5 отн. ед., для немеланомного рака кожи – 1,3 отн. ед., для области туловища и конечностей эти значения составили 2,8 отн. ед. и 1,03 отн. ед. соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 – Индекс обоснованных биопсий для меланомы и немеланомного рака кожи в зависимости от анатомической локализации

Анатомическая локализация	ИОБ для всех злокачественных новообразований, отн. ед.	ИОБ для меланомы, отн. ед.	ИОБ для немеланомного рака кожи, отн. ед.
Область головы и шеи	4,4	6,5	1,3
Другая (туловище, конечности)	1,4	2,8	1,03

На проспективном этапе на основе анализа архива дерматоскопических изображений были описаны новые дерматоскопические признаки злокачественных меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи: изменение

формы фолликула, неравномерное расстояние между фолликулами, перифолликулярные точки, галочки, сосуды подковообразной формы, нити жемчуга.

В результате анализа ответов экспертов по оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи статистически значимо преобладают дерматоскопические критерии паттерн-анализа при лентиго меланоме и злокачественном лентиго (608 и 264 ответов экспертов соответственно, $p < 0,05$), при этом не зависимо от диагноза среди критериев чаще встречались точки и бесструктурные области (505 и 826 ответов экспертов соответственно, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что лентиго меланому статистически значимо отличает от злокачественного лентиго бесструктурные области и точки всех цветов (Рисунок 3, Таблица 3).

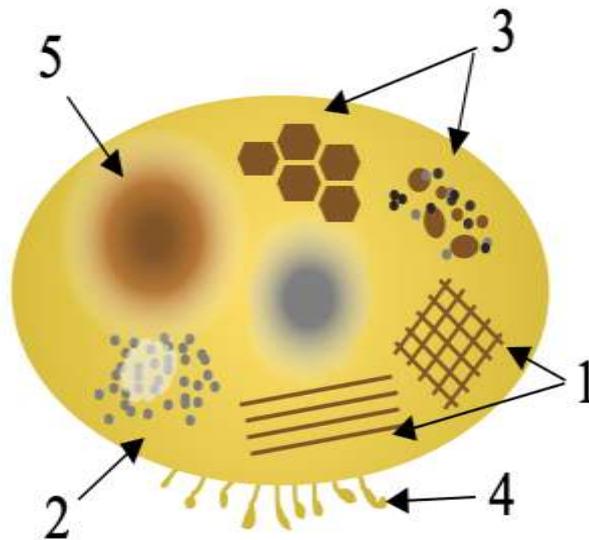


Рисунок 3 – Дерматоскопические признаки паттерн анализа: 1) пигментная сеть (линии), 2) точки, 3) глобулы, 4) псевдоподии, 5) бесструктурные области

Таблица 3 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи с использованием алгоритма признаков

Анализ признаков	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	Всего
точки – все цвета	22	6	3	8	36	7	105	2	30		219
точки – черного и коричневого цветов	26	12	13	36	57	2	98	4	37	1	286
глобулы типичные	5	3	5	4	21		34	2	20		94
глобулы атипичные	1		5	8	15		37	1	23	1	91
бесструктурные области – черного и коричневого цветов	35	16	19	38	56	3	118	14	51	5	355
бесструктурные области – серого и розового цветов	42	16	24	35	72	10	189	9	67	7	471
лучистость типичная			1	1							2
лучистость атипичная	2	1	2	7	5		18		20	1	56
псевдоподии типичные				1							1
псевдоподии атипичные	1		1	4	2		9		28	2	47
ВСЕГО	134	54	73	142	264	22	608	32	276	17	1622
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков в пределах одной нозологической единицы, $p < 0,05$										
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков между нозологическими единицами, $p < 0,05$										
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков в пределах одной нозологической единицы, $p < 0,05$, и статистически значимое различие дерматоскопических признаков между нозологическими единицами, $p < 0,05$										
	отсутствие ответов экспертов										

При сравнении ответов экспертов в группах плоских пигментированных (меланоцитарные и немеланоцитарные, злокачественные и доброкачественные) статистически значимо встречались бесструктурные области и точки черного и коричневого цветов.

Из анализа ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков следует, что статистически значимых отличий по сосудистым дерматоскопическим признакам между нозологическими единицами обнаружено не было (Рисунок 4). Тонкие извитые сосуды при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи обнаруживаются экспертами статистически чаще по сравнению с другими сосудистыми дерматоскопическими признаками.

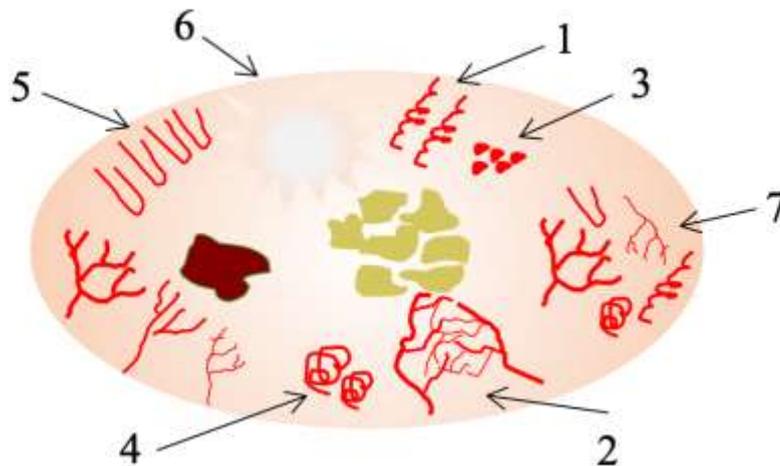


Рисунок 4 – Сосудистые дерматоскопические признаки паттерн-анализа:
 1) тонкие извитые, 2) древовидные, 3) запятые, 4) клубочковые и точечные),
 5) шпильки и радиальные, 6) бесструктурные области розового цвета,
 7) полиморфные сосуды

При оценке ответов экспертов специфические дерматоскопические признаки плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи статистически значимо преобладают при лентиго меланоме и злокачественном лентиго (989 и 479 ответов экспертов соответственно, $p < 0,05$) (Рисунок 5).

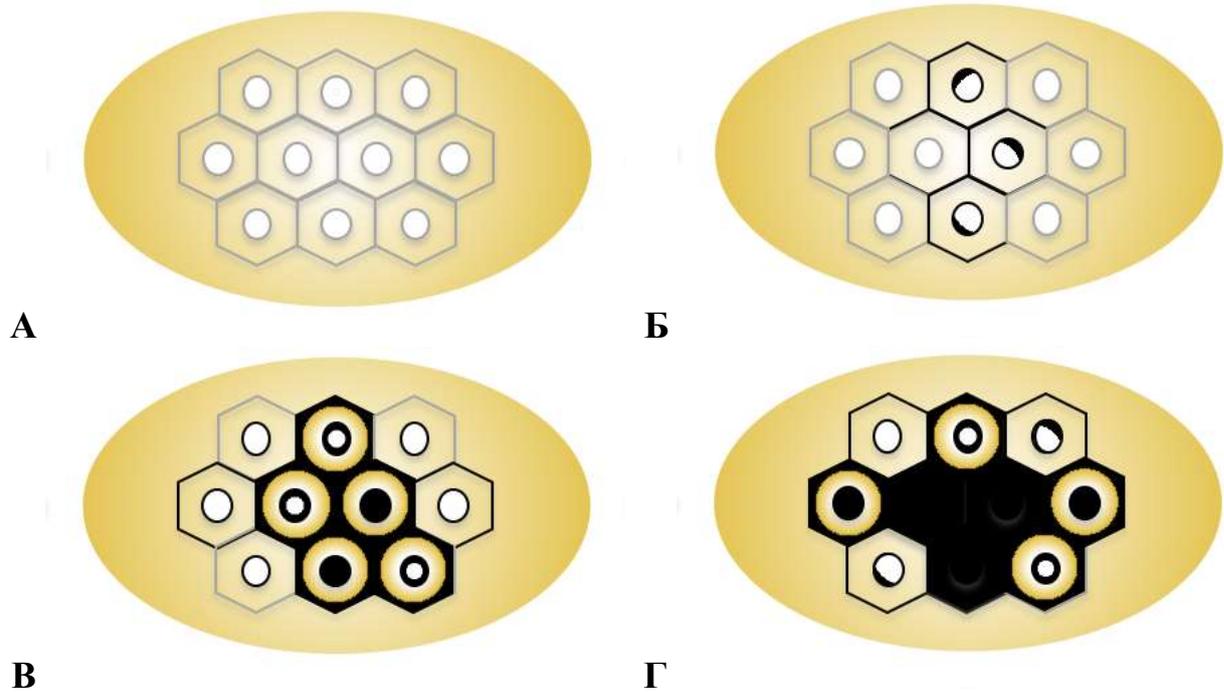


Рисунок 5 – Специфические для области головы и шеи дерматоскопические признаки: псевдопигментная сеть (А), кольцевидные структуры, ромбовидные структуры (Б), пигментированные фолликулярные отверстия (В), асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия (Г)

Не зависимо от диагноза среди специфических дерматоскопических признаков чаще встречались кольцевидные структуры и псевдопигментная сеть коричневого цвета (505 и 826 ответов респондентов соответственно, $p < 0,05$) (Таблица 4).

При сравнении ответов респондентов в группах и подгруппах плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи статистически значимо встречались дополнительно пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия.

Результатом анализа ответов респондентов по идентификации новых дерматоскопических признаков плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи (Рисунок 6) явилось статистически значимое превалирование при лентиго меланоме (426 ответов респондентов, $p < 0,05$).

Таблица 4 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических признаков плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Специфический признак	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	Всего
Кольцевидно-точечные структуры	23	7	5	13	47	5	149		17		266
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	24	12	8	28	58	1	123	5	19	6	284
Кольцевидные структуры	70	21	30	59	137	3	275	17	38	11	661
Пигментированные фолликулярные отверстия	25	8	10	23	61		136	11	26	6	306
Пседопигментная сеть (коричневая)	53	16	13	37	88	2	149	14	40	9	421
Псевдопигментная сеть (розовая)	33	5	13	7	21	3	40	6	5		133
Ромбовидные структуры (коричневые)	16	8	4	18	56		98	2	16	3	221
Ромбовидные структуры (розовые)	8	3	5	1	11	1	19	3	1		52
ВСЕГО	252	80	88	186	479	15	989	58	162	35	2344
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков в пределах одной нозологической единицы, $p < 0,05$										
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков между нозологическими единицами, $p < 0,05$										
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков в пределах одной нозологической единицы, $p < 0,05$, и статистически значимое различие дерматоскопических признаков между нозологическими единицами, $p < 0,05$										
	отсутствие ответов экспертов										

Примечание: АК – актинический кератоз; АЛ – актиническое лентиго; ББ – болезнь Боуэна, или плоскоклеточный рак *in situ*; ЗЛ – злокачественное лентиго; ЛК – лихеноидный кератоз; ЛМ – лентиго меланома; ПЛ – простое лентиго; ПРМ – поверхностно распространяющаяся меланома; СК – себорейный кератоз

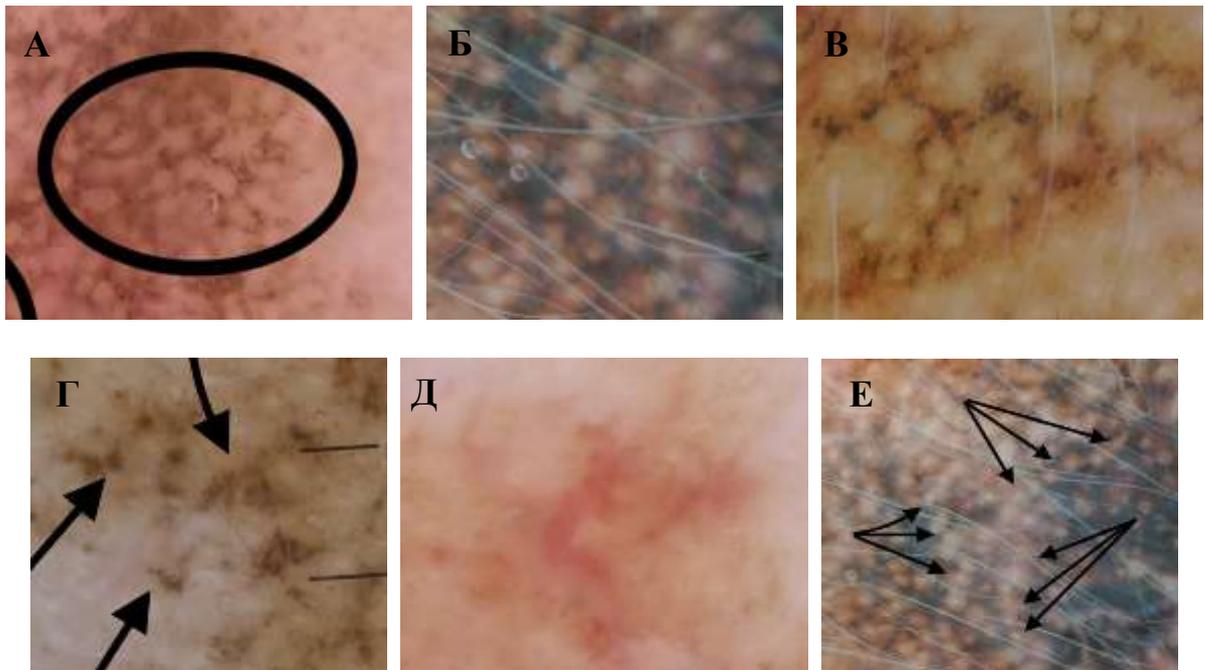


Рисунок 6 – Новые дерматоскопические признаки плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи: изменение формы фолликула (А), неравномерное расстояние между фолликулами (Б), перифолликулярные точки (В), галочки (Г), сосуды подковообразной формы (Д), нити жемчуга (Е)

Из всех новых дерматоскопических признаков чаще встречались изменение формы фолликула, неравномерное расстояние между фолликулами, перифолликулярные точки (261, 233 и 153 ответа респондентов соответственно, $p < 0,05$). Эти же признаки отличали лентиго меланому от других нозологических единиц (Таблица 5).

Таблица 5 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических признаков плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Новые признаки	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	Всего
Галочки	6	4	1	4	16	2	47	1	6	1	88
Другое	10	2	4	4	3		10	1	1		35
Изменение формы фолликула	21	12	7	24	59		111	5	19	3	261
Неравномерное расстояние между фолликулами	19	7	3	21	49		110	4	16	4	233
Нити жемчуга	12	1	1	2	8	2	44	2	2		74
Перифолликулярные серые точки	15	7	2	9	25	1	83	1	10		153
Сосуды подковообразной формы	7	4	1	1	3		21	1			38
ВСЕГО	90	37	19	65	163	5	426	15	54	8	882
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков в пределах одной нозологической единицы, $p < 0,05$										
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков между нозологическими единицами, $p < 0,05$										
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков в пределах одной нозологической единицы, $p < 0,05$, и статистически значимое различие дерматоскопических признаков между нозологическими единицами, $p < 0,05$										
	отсутствие ответов экспертов										

При сравнении ответов экспертов в группах и подгруппах выявлены те же новые дерматоскопические признаки ($p < 0,05$).

Результатом анализа статистической матрицы были рассчитаны показатели диагностической значимости дерматоскопического исследования в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи: чувствительность – 72%, специфичность – 64%, диагностическая точность теста – 79%, согласованность ответов респондентов по индексу Каппа составила 0,79 (существенное соответствие).

На основе архива МФТ-изображений второго проспективного этапа были описаны МФТ-признаки плоских пигментированных новообразований кожи: полиморфные, дендритные и педжетоидные клеточные структуры и отсутствие дермальных сосочков. Для меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи характерно наличие дендритных клеточных структур, что отличает их от немеланоцитарных. Злокачественные меланоцитарные новообразования кожи отличаются от доброкачественных наличием специфического МФТ-признака – педжетоидные клеточные структуры, при этом злокачественное лентиго в отличие от инвазивных форм меланом (лентиго меланомы и поверхностно распространяющаяся меланомы) на МФТ-изображениях не обладает дермальными сосочками. Доброкачественные немеланоцитарные плоские пигментированные новообразования кожи отличаются от злокачественных отсутствием специфического МФТ-признака – полиморфных клеточных структур (Рисунок 7).

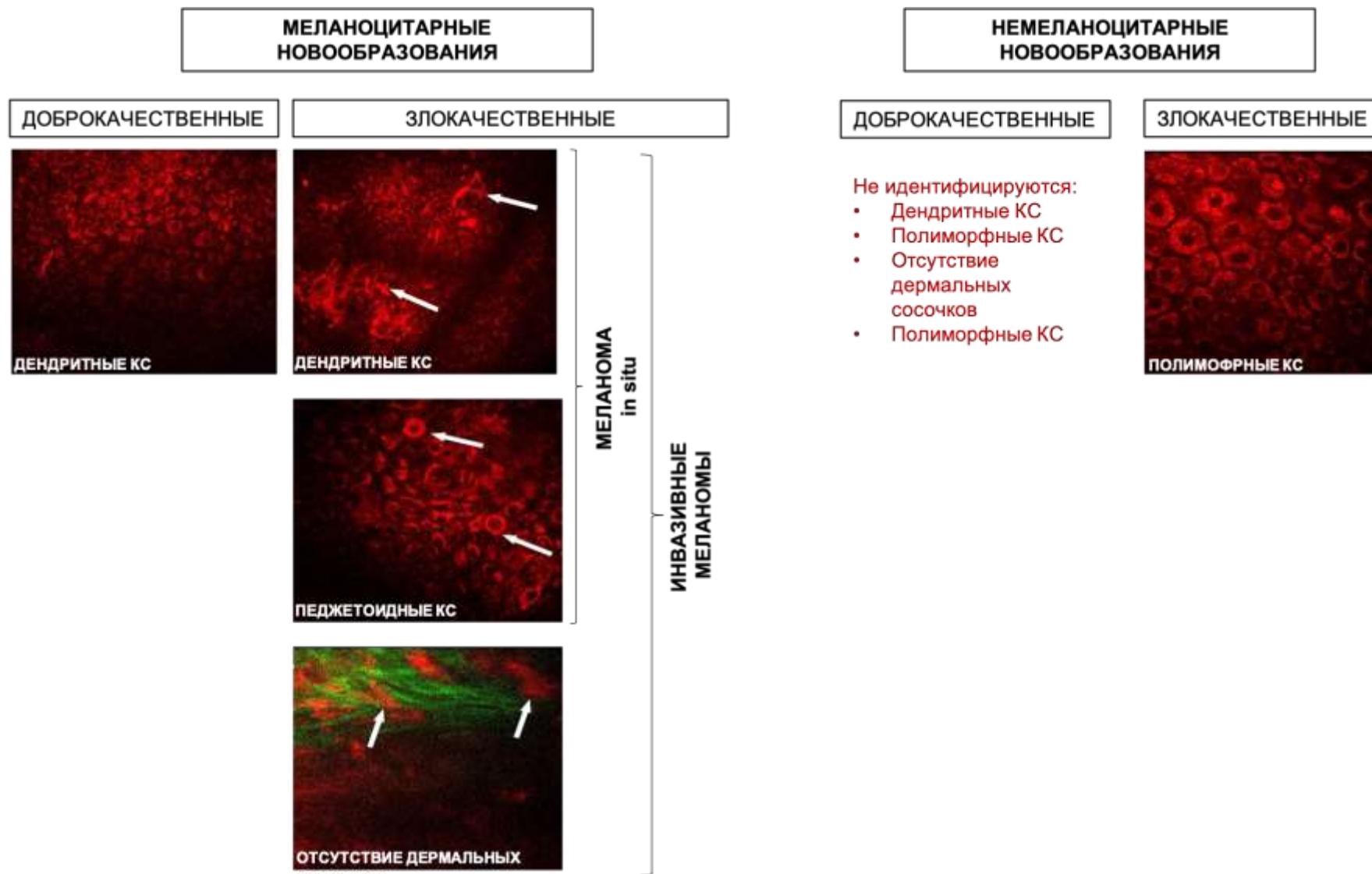


Рисунок 7 – МФТ-изображения признаков плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Примечание: КС – клеточные структуры

Анализ ответов экспертов по идентификации злокачественных МФТ-признаков при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи статистически значимо превалировали дендритные, педжетоидные, полиморфные и клеточные структуры и отсутствие дермальных сосочков (25,77%, 21,1%, 14,83% и 17,59% соответственно, $p < 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество ответов экспертов при оценке МФТ-изображений отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	МФТ-структуры в пределах эпидермиса			МФТ-структуры в пределах дермо-эпидермальной границы			Всего
	полиморфные клеточные структуры	дендритные клеточные структуры	педжетоидные клеточные структуры	гнезда клеточных структур	неоконтурные дермальные сосочки	отсутствие дермальных сосочков	
ВСЕГО	183	318	260	116	140	217	1234
%	14,83	25,77	21,1	9,4	11,35	17,59	
статистически значимо, $p < 0,05$							

В результате анализа ответов экспертов по идентификации МФТ-признаков плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи явилось статистически значимое их превалирование при злокачественных меланоцитарных новообразованиях (43,52% ответов респондентов, $p = 0,0034$) (Таблица 7).

По количеству ответов респондентов в результате оценки МФТ-изображений установлено, что МФТ-структуры в пределах эпидермиса (дендритные и педжетоидные клеточные структуры) статистически значимо превалируют при злокачественном лентиго по сравнению с лентиго меланомой, а лентиго меланому отличает от злокачественного лентиго наличие дермальных сосочков (Таблица 8).

Результатом анализа статистической матрицы были рассчитаны показатели диагностической значимости МФТ-исследования в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи: чувствительность – 89%,

специфичность – 76%, диагностическая точность теста – 85%, согласованность ответов респондентов по индексу Каппа составила 0,81 (существенное соответствие).

Таблица 7 – Количество ответов экспертов при оценке МФТ-изображений отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Доброкачественные меланоцитарные	Доброкачественные немеланоцитарные	Злокачественные немеланоцитарные	Злокачественные меланоцитарные	Всего
МФТ-структуры в пределах эпидермиса	142	121	170	328	761
МФТ-структуры в пределах дермо-эпидермальной границы	89	58	117	209	473
ВСЕГО	231	179	287	537	1234
%	18,72	14,51	23,25	43,52	
статистически значимо, $p < 0,05$					

Таблица 8 – Количество ответов экспертов при оценке МФТ-изображений злокачественных меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Злокачественные меланоцитарные новообразования, абс. зн./%		Всего абс. зн./%	p
	Злокачественное лентиго, или меланома <i>in situ</i>	Инвазивные формы меланом (лентиго меланома, поверхностно распространяющаяся меланома)		
МФТ-структуры в пределах эпидермиса	147 (69,01)	181 (55,86)	328 (61,08)	0,2108
МФТ-структуры в пределах дермо-эпидермальной границы	66 (30,99)	143 (44,14)	209 (38,92)	0,0002
ВСЕГО	213 (39,66)	324 (60,34)	537	0,0471
p	<0,0001	0,1764		
статистически значимо (горизонтальное сравнение), $p < 0,05$				
статистически значимо (вертикальное сравнение), $p < 0,05$				

Выявленные в результате проспективного этапа исследования дерматоскопические и МФТ-признаки были включены в алгоритм диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи с использованием неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ) (Рисунок 8).

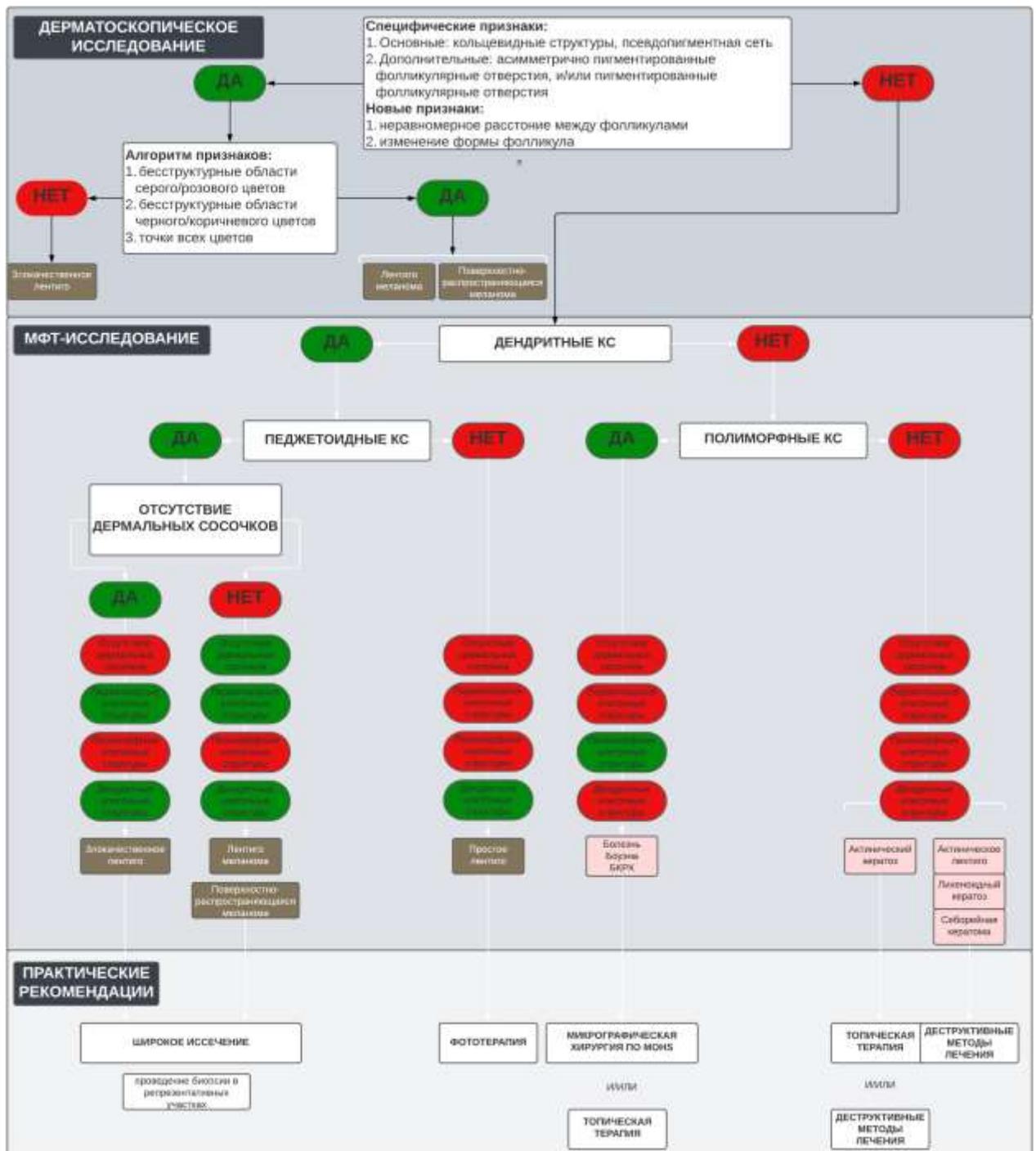


Рисунок 8 – Алгоритм диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Дифференциально-диагностический алгоритм был апробирован на архивных данных дерматоскопических и МФТ-изображений проспективного этапа. Результатом анализа статистической матрицы были рассчитаны показатели диагностической значимости алгоритма диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи: чувствительность – 93%, специфичность – 82%, диагностическая точность теста – 90%.

Индекс обоснованных биопсий для всех злокачественных новообразований кожи области головы и шеи с использованием дифференциально-диагностического алгоритма составил 3,6 отн. ед., для области туловища и конечностей – 4,4 отн. ед. Для меланомы в области головы и шеи с использованием алгоритма индекс обоснованных биопсий был равен 2,9 отн. ед., для немеланомного рака кожи – 1,4 отн. ед., для области туловища и конечностей эти значения составили 6,5 отн. ед. и 1,3 отн. ед. соответственно (Таблица 9).

Таблица 9 – Индекс обоснованных биопсий специалистов в диагностике плоских пигментированных новообразованиях кожи с использованием стандартного дерматоскопического исследования и дифференциально-диагностического алгоритма

Метод исследования	ИОБ для всех злокачественных новообразований кожи, отн. ед.	ИОБ для меланоцитарных новообразований кожи, отн. ед.	ИОБ для немеланоцитарных новообразований кожи, отн. ед.
Стандартное дерматоскопическое исследование	4,4	6,5	1,3
Использование дифференциально-диагностического алгоритма (дерматоскопия, МФТ)	3,6	2,9	1,4

С учетом полученных результатов ИОБ, было установлено, что использование дифференциально-диагностического алгоритма уменьшило количество необоснованных эксцизионных биопсий и широких иссечений плоских пигментированных меланоцитарных новообразований кожи головы и шеи «серой» диагностической зоны в 2,2 раза.

Индекс обоснованных биопсий может быть использован в качестве инструмента оценки эффективности диагностики среди специалистов и медицинских учреждений.

Индекс обоснованных биопсий может рассчитываться как для всех злокачественных новообразований кожи, так и отдельно для определенных нозологий, например, только для меланомы (K.C. Nelson et al., 2019). Однако научных данных по использованию индекса для оценки диагностики новообразований кожи в зависимости от анатомической локализации, в частности, для области головы и шеи, не опубликовано. Полученные результаты в ходе настоящего исследования демонстрируют актуальность поднятого вопроса. Было установлено, что в области головы и шеи у женщин в возрасте младше 65 лет чаще встречаются плоские пигментированные новообразования кожи крупного диаметра и с локализацией в эстетически важных зонах. Индекс обоснованных биопсий был выше, чем при локализации в области туловища/конечностей, особенно в подгруппе меланоцитарных новообразований кожи. Необходимо отметить, что меланома кожи области головы/шеи в отличие от области туловища/конечностей характеризовалась меньшей медианой толщины по Бреслоу, I и II уровнем инвазии по Кларку, и отсутствием изъязвления, что относится к прогностически более благоприятным патоморфологическим особенностям (World Health Organization, 2023).

Ранее сообщалось, что индекс обоснованных биопсий широко варьирует в зависимости от опыта и специальности врача, клинических условий его работы, степени онконастороженности, навыков владения дерматоскопией (A.J. Petty et al., 2020). Дерматоскопическое исследование в повседневной практике врача-дерматолога и онколога является революционной возможностью ранней диагностики меланомы кожи. Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности дерматоскопии, тонкие меланомы, особенно при локализации на лице, трудно дифференцировать от других доброкачественных пигментированных новообразований (S. Guida et al., 2020). При достаточном количестве разработанных дерматоскопических алгоритмов в диагностике и

дифференциальной диагностике меланомы кожи существует группа новообразований, которые относятся к «серой» зоне. Чаще всего эти новообразования представлены пигментированными пятнами, расположенными в области головы и шеи и лишенными четких клинических признаков и многочисленных плохо дифференцирующих их часто метафорических дерматоскопических критериев и алгоритмов (O. Yélamos et al., 2019; H. Kittler, 2024). В связи с этим полученные результаты позволили оптимизировать набор дерматоскопических критериев для дифференциальной диагностики групп плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи с использованием наиболее воспроизводимых специалистами с высокой степенью их согласованности. Несмотря на это, набор полученных признаков позволил дифференцировать между собой только группы меланоцитарных и немеланоцитарных, доброкачественных и злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, но не отдельные нозологические единицы. Что опять же привело к невысоким показателям чувствительности, специфичности и диагностической точности метода дерматоскопии в этой анатомической области. Локализация таких элементов на лице ограничивает возможность частого и многократного использования инвазивных методов исследования, в частности биопсии. Описанные ограничения дерматоскопического исследования определяют необходимость в дополнительных неинвазивных методах исследования.

В настоящем исследовании мы впервые осуществили комплексный подход в изучении сомнительных новообразований кожи головы и шеи «серой» диагностической зоны с использованием дерматоскопии, МФТ и индекса обоснованных биопсий как показателя эффективности диагностики. По результатам предыдущих исследований установлено, что для меланомы кожи характерны МФТ-признаки педжетоидных и плеоморфных клеток, что отличает ее от доброкачественных и диспластических невусов с высокими показателями чувствительности и специфичности (75% и 80% соответственно) (S. Seidenari et al., 2013). В 2014 году M. Balu et al. был описан количественный анализ с расчетом

мультифотонного индекса для интерпретации сигналов аутофлюоресценции клеток и генерации второй гармоники для меланомы и ее дифференциального диагноза с диспластическим невусом.

В настоящем исследовании нами впервые было установлено, что МФТ, как неинвазивный метод с разрешающей способностью 0,5–2 мкм, позволяет визуализировать структуры эпидермиса, включающие дендритные, педжетоидные и полиморфные клеточные структуры, и дермо-эпидермального соединения – отсутствие дермальных сосочков, соответствующие доброкачественным и злокачественным, меланоцитарным и немеланоцитарным плоским пигментированным новообразованиям кожи головы и шеи с высокими показателями чувствительности, специфичности и диагностической точности по сравнению с дерматоскопическим исследованием. При этом неинвазивная форма – злокачественное лентиго, или меланома *in situ* характеризовалась педжетоидными и дендритными клеточными структурами, тогда как инвазивные формы (лентиго меланома, поверхностно распространяющаяся меланома) отличались еще и отсутствием дермальных сосочков на МФТ-изображениях.

Комплексный диагностический подход с использованием нескольких неинвазивных методов в дифференциальной диагностике дерматоскопически сомнительных новообразований имеет высокий диагностический потенциал. Ранее проведенное нами исследование с использованием дермоскопического исследования, МФТ и оптической когерентной ангиографии продемонстрировало высокую диагностическую точность (О.Е. Гаранина и соавт., 2018; V. Elagin et al., 2020; V. Elagin et al., 2021). Однако, множественность методов, многообразие диагностических критериев этих методов, субъективность их интерпретации требуют методологической редукции с подбором воспроизводимых специалистами критериев и их алгоритмической оптимизации. На сегодняшний день описаны алгоритмы диагностики новообразований и меланомы кожи независимо от анатомической локализации с использованием дерматоскопического исследования и ОКТ (оптической когерентной томографии). В силу субъективных ограничений метода ОКТ и трудоемкости интерпретации ОКТ-изображений необходимой

диагностической точности достигнуто не было. В настоящем исследовании комплекс неинвазивных методов исследования (МФТ, дерматоскопия) позволяют выявить уникальные характеристики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, что позволяет улучшить диагностику ранних форм меланомы и избежать необоснованных биопсий. Разработанный дифференциально-диагностический алгоритм при плоских пигментированных новообразованиях кожи области головы и шеи с использованием неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ) демонстрирует более высокие показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности по сравнению с отдельно используемыми методами дерматоскопического и МФТ-исследований, а низкий индекс обоснованных биопсий по сравнению с использованием только дерматоскопического исследования.

ВЫВОДЫ

1. В амбулаторных условиях плоские пигментированные новообразования кожи области головы и шеи характерны для женщин (55,6%, $p=0,07$) в возрасте младше 65 лет (57,1%, $p=0,05$), диаметром более 1 см (54,8%, $p=0,007$), с локализацией в скуловой (20,8%, $p=0,023$), инфраорбитальной (19,7%, $p=0,0041$), височной (18,4%, $p=0,0006$), на коже лба (18,1%, $p=0,00072$) и носа (16,6%, $p=0,00312$) ($p<0,05$), для которых индекс обоснованных биопсий равен 4,4, что статистически выше, чем при локализации в области туловища и конечностей (1,4), и статистические различия были в подгруппе меланоцитарных новообразований кожи, где индекс обоснованных биопсий составил 6,4 по сравнению с 2,8 для туловища и конечностей; меланомы кожи области головы/шеи в отличие от области туловища/конечностей характеризовались меньшей медианой толщины по Бреслоу (0,4 мм [0,28; 0,69] и 0,74 [0,5; 1,5] соответственно, $p=0,002$), I (91,3%, $p=0,014$) и II уровнем инвазии по Кларку (79,8%, $p=0,033$) и отсутствием изъязвления (85,7% соответственно, $p=0,038$).

2. К дерматоскопическим критериям, позволяющим проводить дифференциальную диагностику плоских пигментированных злокачественных

меланоцитарных новообразований кожи головы и шеи (злокачественное лентиго, лентиго меланомы) с показателями чувствительностью (72%), специфичностью (64%), диагностической точностью (79%) и согласованностью экспертов (индекс каппа 0,79), относятся из алгоритма признаков бесструктурные области и точки всех цветов, отличающих лентиго меланому, из специфических для этой анатомической области дерматоскопических признаков – кольцевидные структуры, псевдопигментная сеть, пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия, из группы новых признаков – изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между фолликулами.

3. Для плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи характерен набор МФТ-признаков: для всех меланоцитарных – дендритные клеточные структуры, дополнительно для злокачественных неинвазивных (меланомы *in situ*) – педжетоидные клеточные структуры, для инвазивных (лентиго меланомы, поверхностно распространяющаяся меланомы) – отсутствие дермальных сосочков; для немеланоцитарных злокачественных – только полиморфные клеточные структуры; для доброкачественных не характерен ни один из перечисленных МФТ-признаков.

4. К МФТ-признакам, позволяющим проводить дифференциальную диагностику плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, относятся для меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи наличие дендритных клеточных структур, что отличает их от немеланоцитарных; злокачественные меланоцитарные новообразования кожи отличаются от доброкачественных наличием специфического МФТ-признака – педжетоидные клеточные структуры, при этом злокачественное лентиго в отличие от инвазивных форм меланомы (лентиго меланомы и поверхностно распространяющаяся меланомы) на МФТ-изображениях не обладает дермальными сосочками; доброкачественные немеланоцитарные плоские пигментированные новообразования кожи отличаются от злокачественных отсутствием специфического МФТ-признака – полиморфных клеточных структур, с показателями чувствительности (89%), специфичности

(76%), диагностической точности (85%) и существенной согласованностью экспертов (индекс каппа равен 0,81).

5. При использовании дифференциально-диагностического алгоритма при плоских пигментированных новообразованиях кожи области головы и шеи с использованием неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ) установлены показатели чувствительности 93%, специфичности 82% и диагностической точности 90%, которые выше, а индекс обоснованных биопсий, равный 2,9, ниже по сравнению с использованием только дерматоскопического исследования.

6. Использование дифференциально-диагностического алгоритма при плоских пигментированных новообразованиях кожи области головы и шеи позволяет уменьшить количество необоснованных эксцизионных биопсий и широких иссечений плоских пигментированных меланоцитарных новообразований кожи головы и шеи «серой» диагностической зоны в 2,2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Злокачественные плоские пигментированные новообразования кожи головы и шеи диаметром более 1 см чаще следует ожидать у женщин в возрасте меньше 65 лет в эстетически значимых областях, при этом среди них меланомы характеризуются прогностически благоприятными морфологическими критериями: меньшей толщиной по Бреслоу, I и II уровнем инвазии по Кларку и отсутствием изъязвления.

2. Из дерматоскопических признаков меланомы кожи головы и шеи в виде плоского пигментированного пятна статистически значимыми и воспроизводимыми специалистами являются бесструктурные области и точки всех цветов из алгоритма признаков, кольцевидные структуры, псевдопигментная сеть, пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия – из специфических для этой анатомической области. При этом специфические признаки могут использоваться на этапе обнаружения признаков меланомы с

последующим использованием дерматоскопических критериев алгоритма признаков для идентификации косвенных признаков инвазивного роста меланомы.

3. К новым дерматоскопическим признакам, статистически значимо отличающим злокачественные меланоцитарные плоские пигментированные новообразования кожи головы и шеи, относятся изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между фолликулами.

4. МФТ-изображения плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи характеризуются набором МФТ-признаков, позволяющим дифференцировать их на злокачественные и доброкачественные меланоцитарные и немеланоцитарные – полиморфные, дендритные, педжетоидные клеточные структуры, отсутствие дермальных сосочков. Для доброкачественных меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи характерны дендритные клеточные структуры, для меланомы *in situ* – дендритные и педжетоидные клеточные структуры, для инвазивных форм меланомы (лентиго меланома и поверхностно-распространяющаяся меланома) – дендритные и педжетоидные клеточные структуры, отсутствие дермальных сосочков, для злокачественных немеланоцитарных – полиморфные клеточные структуры, при доброкачественных немеланоцитарных – ни один из признаков не встречается.

5. Алгоритм диагностики и плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи с использованием дерматоскопии и МФТ позволяет дифференцировать новообразования кожи «серой» диагностической зоны дерматоскопического исследования на злокачественные и доброкачественные меланоцитарные и немеланоцитарные группы с последующим определением показаний к проведению биопсии, выбору ее варианта и репрезентативного участка для патоморфологического исследования, подбором дальнейшей терапевтической тактики с применением не только хирургических методов лечения, но и других вариантов терапевтического воздействия, таких как деструктивные методы, косметологические подходы, топическая лекарственная терапия.

Индекс обоснованных биопсий может быть использован для оценки качества диагностики новообразований кожи специалистами медицинских учреждений с разным опытом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петрова, Г.А. Оптическая когерентная томография: зависимость параметров изображения от степени пигментации кожи / Г.А. Петрова, **О.Е. Чекалкина**, И.Л. Шливко, К.С. Петрова, М.С. Фирсова, Д.О. Эллинский, П.Д. Агрба // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 310–313.
2. Петрова, Г.А. Морфофункциональные особенности здоровой кожи различной анатомической принадлежности и фототипов / Г.А. Петрова, И.Л. Шливко, **О.Е. Гаранина**, М.С. Незнахина, Д.О. Эллинский, К.С. Петрова, М.В. Зорькина, В.А. Каменский, П.Д. Агрба // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 57–62.
3. Шливко, И.Л. Влияние локальной кортикостероидной терапии и такролимуса на морфофункциональные показатели кожи различных фототипов / И.Л. Шливко, Г.А. Петрова, О.Е. Гаранина, М.С. Незнахина, Д.О. Эллинский, А.С. Максимова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 6. – С. 75–81.
4. **Гаранина, О.Е.** Оптическая когерентная томография в диагностике меланоцитарных невусов / **О.Е. Гаранина**, Г.А. Петрова, Н.Ю. Орлинская, О.Е. Ильинская, К.С. Петрова, М.С. Незнахина // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 40–47. [**Scopus**]
5. Петрова, Г.А. Диагностика меланомы методом оптической когерентной томографии / Г.А. Петрова, **О.Е. Гаранина**, Н.Ю. Орлинская, О.Е. Ильинская, К.С. Петрова, М.С. Незнахина // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 92–99. [**Scopus**]
6. **Гаранина, О.Е.** Дерматоскопические предикторы степени риска рецидивирования базальноклеточного рака кожи / **О.Е. Гаранина**, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, Н.Ю. Орлинская, С.В. Гамаюнов, Д.А. Давыдова, К.С. Корчагина

- // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 79–91. [Scopus]
7. **Гаранина, О.Е.** Ранняя диагностика злокачественных новообразований кожи: новый взгляд на решение проблемы / **О.Е. Гаранина**, О.Е. Лебедева, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, Е.В. Донченко, М.В. Дардык, С. Субраманиян, Е.С. Бабушкина, Л.А. Каган // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 101–108. [Scopus]
8. **Гаранина, О.Е.** Современные неинвазивные методы диагностики меланоцитарных новообразований кожи лица / **О.Е. Гаранина**, В.В. Елагин, Д.А. Давыдова, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, Е.В. Губарькова, Н.Ю. Орлинская, Е.В. Загайнова // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 608–615. [Scopus]
9. Zagaynova, E.V. Multiphoton imaging and OCT MA for diagnosis of human melanocytic lesions / E.V. Zagaynova, V. Elagin, E.V. Gubarkova, **О.Е. Garanina**, N.Yu. Orlynskaya, V.V. Dudenkova, I.L. Shlivko, I.A. Klemenova, D.A. Davydova // Proceedings 10882, Multiphoton Microscopy in the Biomedical Sciences XIX. – SPIE BiOS, 2019, San Francisco, California, United States. – 108820G.
10. **Гаранина, О.Е.** Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы / **О.Е. Гаранина**, И.В. Самойленко, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, М.С. Незнахина, Л.В. Демидов // **Медицинский совет.** – 2020. – № 9. – С.102–120.
11. **Гаранина, О.Е.** Критерии оценки современных методов диагностики меланоцитарных новообразований кожи с использованием индекса обоснованных биопсий / **О.Е. Гаранина**, И.А. Клеменова, И.Л. Шливко, И.С. Макарычев, Ю.А. Евсеева // **Эффективная фармакотерапия.** – 2020. – Т. 16. – № 18. – С. 48–52.
12. Сергеев, Ю.Ю. Меланома кожи в 2019 г.: особенности клинической и дерматоскопической картины опухоли на современном этапе / Ю.Ю. Сергеев, В.Ю. Сергеев, В.В. Мордовцева, И.Л. Шливко, И.Е. Синельников, В.Е. Добровольский, А.Д. Гетьман, Д.Г. Лучинина, **О.Е. Гаранина**, Р.В. Гришко,

Д.С. Бейнусов, С.С. Якушенко, М.Ю. Евдокимов, К.А. Ускова // **Фарматека.** – 2020. – Т. 27. – № 8. – С. 28–35.

13. Миронычева, А.М. Комбинированное применение двухволнового флуоресцентного мониторинга и бесконтактной термометрии при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи / А.М. Миронычева, М.Ю. Кириллин, А.В. Хилов, А.Ш. Малыгина, Д.А. Куракина, В.Н. Гутаковская, И.В. Турчин, Н.Ю. Орлинская, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, **О.Е. Гаранина**, С.В. Гамаюнов // **Современные технологии в медицине.** – 2020. – Т. 12. – № 3. – С. 47–54. [**Scopus**]

14. Шливко, И.Л. Невусы у детей: что определяет нашу тактику / И.Л. Шливко, М.С. Незнахина, **О.Е. Гаранина**, И.А. Клеменова, М.В. Чувашева, В.Н. Гутаковская // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 669–677.

15. Elagin, V. Multimodal optical imaging for in vivo discrimination of equivocal melanocytic skin lesions / V. Elagin, E. Gubarkova, **O. Garanina**, N. Orlynskaya, D. Davydova, I. Klemenova, I. Shlivko, E. Zagaynova // *Proceedings 11211, Photonics in Dermatology and Plastic Surgery 2020.* – SPIE BiOS, 2020, San Francisco, California, United States. – 1121108.

16. **Гаранина, О.Е.** Искусственный интеллект: как работает и критерии оценки / И.Л. Шливко, **О.Е. Гаранина**, И.А. Клеменова, К.А. Ускова, А.М. Миронычева, В.И. Дардык, В.Н. Ласьков // *Consilium Medicum.* – 2021. – Т. 23. – № 8. – С. 626–632.

17. Незнахина, М.С. Оценка хирургической активности врачей при ведении детей с новообразованиями кожи / М.С. Незнахина, **О.Е. Гаранина**, И.А. Клеменова, М.В. Чувашева, И.Л. Шливко // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2021. – Т. 20. – № 3–2. – С. 180–184. [**Scopus**]

18. Elagin, V. In vivo multimodal optical imaging of dermoscopic equivocal melanocytic skin lesions / V. Elagin, E. Gubarkova, **O. Garanina**, D. Davydova, N. Orlynskaya, L. Matveev, I. Klemenova, I. Shlivko, M. Shirmanova, E. Zagaynova // *Scientific reports.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – Art. 1405. [**Scopus**]

19. Незнахина, М.С. Алгоритм ведения новообразований кожи розового цвета у детей / М.С. Незнахина, **О.Е. Гаранина**, К.А. Ускова, И.А. Клеменова, М.В. Зорькина, И.Л. Шливко // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 526–531. [Scopus]
20. Samoilenko, I. Multicenter prospective clinical trial of molecular genetic markers for non-invasive differential diagnosis of benign and malignant melanocytic skin lesions // I. Samoilenko, A. Zaretsky, L. Chudakova, O. Drozd, **O. Garanina**, I. Shlivko, G. Zinovev, K. Baryshnikov, K. Orlova, T. Maximova, I. Sinelnikov, A. Kim, I. Mikhaylova, L. Demidov // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – № 16, Suppl. – Abs. e21581.
21. Ukharov, A.O. Skin cancer risk self-assessment using AI as a mass screening tool / A.O. Ukharov, I.L. Shlivko, I.A. Klemenova, **О.Е. Garanina**, К.А. Uskova, А.М. Mironycheva, Y.L. Stepanova // **Informatics in Medicine Unlocked**. – 2023. – Vol. 38. – Art. 101223. [Scopus]
22. Ускова, К.А. Искусственный интеллект как инструмент популяционного скрининга опухолей кожи / К.А. Ускова, **О.Е. Гаранина**, А.О. Ухаров, И.А. Клеменова, С.В. Гамаюнов, А.М. Миронычева, В.И. Дардык, А.В. Бурдаков, Я.Л. Степанова, В.А. Сайфуллина, С.С. Короткий, И.Л. Шливко // **Эффективная фармакотерапия**. – 2024. – Т. 29. – № 1. – С. 62–71.
23. Ускова, К.А. Возможности оптимизации скрининга новообразований кожи / К.А. Ускова, **О.Е. Гаранина**, А.О. Ухаров, И.А. Клеменова, С.В. Гамаюнов, А.М. Миронычева, В.И. Дардык, В.А. Сайфуллина, С.С. Короткий, И.Л. Шливко // **Медицинский альманах**. – 2024. – № 1 (78). – С. 69–75.
24. Миронычева, А.М. Анализ согласованности мнений врачей в оценке дерматоскопических изображений актинического кератоза, болезни Боуэна, кератоакантомы и плоскоклеточного рака кожи / А.М. Миронычева, В.Ф. Лазукин, А.С. Гришин, **О.Е. Гаранина**, К.А. Ускова, Я.Л. Степанова, Е.А. Зиновьева, И.С. Макарычев, В.О. Томилов, Е.С. Слесарева, Е.А. Ждакова, Л.Э.К. Абдуллаева, И.А. Клеменова, И.А. Шливко И.Л. // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2024. – Т. 100. – № 3. – С. 26–36. [Scopus]

25. Миронычева, А.М. Применение мази диглицидил метилфосфоната для лечения актинического кератоза, болезни Боуэна и базальноклеточного рака кожи под контролем дерматоскопии / А.М. Миронычева, И.А. Клеменова, **О.Е. Гаранина**, К.А. Ускова, Я.Л. Степанова, В.О. Томилов, И.Л. Шливко // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 181–192. [Scopus]
26. Samoilenko, I. Multicenter clinical trial of DNA markers for non-invasive differential diagnosis of benign and malignant melanocytic lesions / I. Samoilenko, A. Zaretsky, L. Chudakova, O. Drozd, **O. Garanina**, I. Shlivko, S. Yargonin, G. Zinovev, K. Baryshnikov, I. Sinelnikov, I. Mikhaylova, K. Orlova, L. Demidov // *Journal of Clinical Oncology.* – 2024. – Vol. 42. – № 16, Suppl. – Abs. e21550.
27. **Патент на изобретение № 2814539**, Российская Федерация, С1, МПК G61H 50/00; G06T 7/00; G06N 3/02. Система диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований кожи / И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, **О.Е. Гаранина**, А.М. Миронычева, К.А. Ускова, Я.Л. Степанова, В.А. Сайфуллина, Е.В. Донченко, В.И. Дардык, А.В. Бурдаков, А.О. Ухаров, В.О. Шалаева. Патентообладатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2022135010, заявл. 28.12.2022; **опубл. 29.02.2024, Бюл. № 7.**
28. **Патент на изобретение № 2817636**, Российская Федерация, С1, МПК A61B 8/08; G61H 50/00; G06T 7/00* G06N 3/02. Способ автоматизированной дистанционной диагностики новообразования кожи / И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, **О.Е. Гаранина**, А.М. Миронычева, К.А. Ускова, В.И. Дардык, А.В. Бурдаков, А.О. Ухаров, Е.В. Донченко. Патентообладатели: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ООО «АИМЕД». – 2022132927, заявл. 15.12.2022; **опубл. 17.04.2024, Бюл. № 11.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АК – актинический кератоз
- АЛ – актиническое лентиго
- ББ – болезнь Боуэна, или плоскоклеточный рак *in situ*
- ДИ – доверительный интервал
- ЗЛ – злокачественное лентиго
- ИОБ – индекс обоснованных биопсий
- КС – клеточные структуры
- ЛК – лихеноидный кератоз
- ЛМ – лентиго меланомы
- МФТ – мультифотонная флуоресцентная томография
- ПЛ – простое лентиго
- ПРМ – поверхностно распространяющаяся меланома
- СК – себорейный кератоз
- УНК – удаленные новообразования кожи
- М – среднее значение
- Мах – максимум
- Ме – медиана
- Min – минимум
- MIS – меланома *in situ*
- Q1 – Lower Quartile
- Q3 – Upper Quartile
- SD – стандартное отклонение