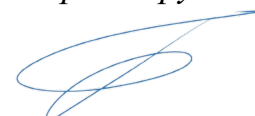


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Гаранина Оксана Евгеньевна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Шливко Ирина Леонидовна

Нижний Новгород – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	23
1.1. Цифровое фотографирование всех кожных покровов и дерматоскопия	30
1.2. Спектрофотометрический внутрикожный анализ.....	40
1.3. Автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ.....	41
1.4. Спектроскопия комбинационного рассеяния, или рамановская спектроскопия	42
1.5. Оптическая когерентная томография	42
1.6. Конфокальная лазерная микроскопия	44
1.7. Мультифотонная флюоресцентная томография.....	47
1.8. Высокочастотное ультразвуковое исследование.....	48
1.9. Электроимпедансная спектроскопия	50
1.10. Количественная динамическая инфракрасная визуализация.....	51
1.11. Молекулярно-генетические методы исследования	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1. Общая характеристика клинических групп	54
2.2. Критерии включения и исключения больных в исследование	56
2.3. Клинические методы обследования.....	58
2.4. Инструментальные методы исследования	59
2.4.1. Дерматоскопическое исследование	59
2.4.2. Мультифотонная флюоресцентная томография.....	64
2.5. Лабораторные методы исследования. Патологоанатомическое исследование.....	67
2.6. Методика анализа частоты встречаемости дерматоскопических признаков и признаков мультифотонной флюоресцентной томографии, чувствительности, специфичности, диагностической точности методов, согласованности ответов экспертов, расчета индекса обоснованных биопсий.....	70

2.7. Статистический анализ	75
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	77
3.1. Оценка корреляции клинического и морфологического диагноза плоских пигментированных новообразований кожи лица с использованием индекса обоснованных биопсий	77
3.1.1. Общая характеристика пациентов с новообразованиями кожи, включенных в исследование.....	77
3.1.2. Характеристика пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи, включенных в исследование	82
3.1.3. Индекс обоснованных биопсий в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи	93
3.2. Результаты анализа частоты встречаемости дерматоскопических признаков, чувствительности, специфичности, диагностической точности метода дерматоскопии и согласованности специалистов при оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.....	99
3.2.1. Результаты анализа частоты встречаемости дерматоскопических признаков из анализа признаков при оценке экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.....	99
3.2.2. Результаты анализа частоты встречаемости сосудистых дерматоскопических признаков при оценке экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.....	127
3.2.3. Результаты анализа частоты встречаемости специфических для области головы и шеи дерматоскопических признаков при оценке экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.....	151

3.2.4. Результаты анализа частоты встречаемости новых дерматоскопических признаков при оценке экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.....	177
3.2.5. Результаты чувствительности, специфичности, диагностической точности и согласованности ответов специалистов по идентификации дерматоскопических признаков при анализе изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.....	202
3.3. Результаты применения мультифотонной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.....	209
3.3.1. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений здоровой кожи области головы и шеи	209
3.3.2. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений простого лентиго.....	213
3.3.3. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений пограничного невуса	215
3.3.4. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений смешанного невуса	216
3.3.5. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений внутридермального невуса	218
3.3.6. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений диспластического невуса	219
3.3.7. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений невуса Рида	220
3.3.8. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений меланомы	222
3.3.8.1. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений меланомы <i>in situ</i>	224
3.3.8.2. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений лентиго меланомы	226
3.3.8.3. Deskриптивный анализ мультифотонных изображений инвазивной поверхностно-распространяющейся меланомы	227

3.3.9. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений актинического лентиго	229
3.3.10. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений лихеноидного кератоза.....	231
3.3.11. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений пигментированной формы актинического кератоза	231
3.3.12. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений плоскоклеточного рака <i>in situ</i> , или болезни Боуэна.....	234
3.3.13. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений пигментированной формы базальноклеточного рака	236
3.3.14. Мультифотонные признаки злокачественных новообразований	238
3.4. Результаты анализа частоты встречаемости мультифотонных признаков, чувствительности, специфичности, диагностической точности метода мультифотонной флюоресцентной томографии и согласованности экспертов при оценке мультифотонных изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.....	241
3.4.1. Выявление статистически значимых мультифотонных признаков, встречающихся при отдельных нозологических группах плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи на основании ответов экспертов	244
3.5. Дифференциально-диагностический алгоритм при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи использованием дерматоскопического исследования и мультифотонной томографии	256
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	259
ВЫВОДЫ	263
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	266
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	268
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	270
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	298
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	308

ПРИЛОЖЕНИЕ В..... 312

ВВЕДЕНИЕ

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 [185]. Характерные клинические признаки фотоповреждения представлены в эстетически значимой области головы и шеи [212]. 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 [116]. Одной из самых агрессивных опухолей кожи является меланома, заболеваемость которой увеличивается в большинстве стран мира. Приблизительно 20% меланом локализуется на коже области головы и шеи [242]. Основным патогенетическим путем развития меланомы кожи области головы и шеи является фотоповреждение, что определяет клинические, морфологические и биологические особенности опухоли этой локализации [242]. Несмотря на незначительные показатели заболеваемости по сравнению с немеланомным раком кожи, меланома является причиной приблизительно 90% смертей от рака кожи [46]. По данным литературы, выявление меланомы толщиной по Бреслоу менее 0,8 мм обеспечивает пятилетнюю выживаемость пациентов более 90% [46]. 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 [105]. 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 [242]. Однако, индолентная опухоль, часто представленная крупным, неярко пигментированным пятном без субъективных ощущений, воспринимается пациентом как статичное, длительно существующее образование и, соответственно, не представляющее опасность [98]. 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 [140]. 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 [189].

Во всем мире в повседневной практике в диагностике новообразований кожи получил признание метод дерматоскопии, обладающий высокой диагностической точностью [72]. Широкое использование метода обученными специалистами позволяет выявить признаки тонкой меланомы, предотвратив большое количество необоснованных биопсий [141]. 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 [76]. Таким образом, необходимо разработать инновационную неинвазивную объективную методику с использованием вспомогательных инструментов для диагностики плоских пигментированных новообразований кожи локализации головы и шеи [70, 71, 80, 112, 113, 116, 224, 229].

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 [81]. 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 [183].

С помощью МФТ доказана способность прижизненно визуализировать гнезда опухолевых клеток и эффекты палисадинга при поверхностной и узловой формах базальноклеточного рака [139]. При плоскоклеточном раке и актиническом кератозе определены характерные особенности, позволяющие прижизненно их дифференцировать [59]. Предварительно исследована возможность использования МФТ для диагностики меланомы и выделен ряд критериев [92, 169, 206]. В некоторых исследованиях методом МФТ были определены характерные особенности доброкачественных невусов, диспластических невусов и меланомы [92, 164]. 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 [206]. В работе M. Balu et al. (2014) кроме

данных признаков отмечаются изменения в дермо-эпидермальном переходе [92]. 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 имеющих(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 был 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Заболеваемость меланомой во многих странах продолжает увеличиваться. Так в Российской Федерации среднегодовой темп прироста за 10-летний период (2008–2018 гг.) составляет 3,51% [9, 14, 19, 20, 21, 26]. Распределение заболевших по стадиям весьма неоднородно в различных странах, и, к сожалению, в нашей стране среди локализованных форм меланомы преобладают «зрелые» формы меланомы: стадия II на момент диагноза выявляется у 43,5% больных, а стадия I – у 35,7% больных, при этом лишь в 32% меланома кожи выявляется активно (на профилактических осмотрах или при обращении к врачу по другому поводу) [24, 27]. Выявление «тонких» меланом (менее 1 мм) в сравнении со «зрелыми» определяет благоприятный прогноз для пациента, что доказано рядом исследований [45]. Но все же, несмотря на успехи ранней диагностики меланомы, в большинстве западных стран смертность от нее остается стабильной. Эта стабильность в конечном итоге была продемонстрирована даже в наиболее крупном скрининговом проекте, проведенном в Северной Германии (SCREEN). Результатом проекта по ранней диагностике стало снижение смертности от меланомы в регионе через 5 лет после завершения программы, которое, однако, оказалось краткосрочным и не регистрировалось более после 10 лет наблюдения [17, 66, 128, 205].

Меланома *in situ* является самой ранней патоморфологически идентифицируемой внутриэпидермальной меланомой и характеризуется увеличением количества атипичных внутриэпидермальных меланоцитов и пролонгированной фазой радиального роста, то есть представляет собой предшественник инвазивной меланомы и со временем может прогрессировать в лентиго меланому (ЛМ). Диагностика на стадии меланомы *in situ* и выбор правильной терапевтической тактики является актуальным вопросом в онкологии ввиду высокого риска развития инвазивной меланомы у таких пациентов [242]. За последние два десятилетия заболеваемость меланомой *in situ* значительно возросла

по сравнению с ее инвазивным аналогом, что побудило некоторых авторов заявить, что мы являемся свидетелями эпидемии меланомы [9, 27].

Особым и основным гистологическим подтипом доинвазивной внутриэпидермальной меланомы, или меланомы *in situ*, на голове и шее является злокачественное лентиго (ЗЛ), которое патоморфологически представлено линейной или гнездной пролиферацией атипичных меланоцитов вдоль дермо-эпидермальной границы и вниз вдоль стенок волосяных фолликулов и протоков сальных и потовых желез. В тот момент, когда происходит инвазия атипичных меланоцитов через базальную мембрану в дерму, используют термин ЛМ [242]. ЗЛ встречается на коже области головы и шеи, преимущественно лица, с признаками фотоповреждения (солнечный эластоз, атрофия эпидермиса, актиническое лентиго, эфелиды, себорейные кератомы, актинический кератоз), реже имеет экстрафациальную локализацию [212]. ЗЛ встречается в 79–83% всех меланом *in situ* [9, 27, 49, 242]. Показатели заболеваемости ЗЛ у людей старше 45 лет выше по сравнению с другими подтипами меланомы [146]. Для пациентов мужского пола этот рубеж соответствует возрасту старше 65 лет [115]. За последние 20 лет, согласно данным Queensland Cancer Registry (Австралия), заболеваемость меланомой *in situ* увеличилась на 10,4% в год среди мужчин и на 8,4% в год среди женщин, что существенно выше показателей заболеваемости инвазивной меланомой.

В Швеции при проведении исследования, оценивающего тенденции развития заболеваемости и наследственные риски развития инвазивной меланомы и меланомы *in situ*, было зафиксировано заметное увеличение заболеваемости меланомы *in situ* после 1985 года. ЗЛ было представлено наиболее распространенным гистогенетическим типом, которое встречалось почти в три раза чаще, чем поверхностно распространяющаяся меланома. Данное исследование оценивало данные Swedish Cancer Registry за период с 1961 по 1998 год [121]. Реальный риск перехода от ЗЛ к инвазивной ЛМ неизвестен. Принимая во внимание, что наблюдательные, длительные и проспективные исследования, посвященные ЗЛ, нецелесообразны для оценки, поскольку описаны случаи

пациентов со ЗЛ, которые на тот момент еще не получали лечения, и точный риск трансформации в инвазивную меланому в этой группе определить невозможно. Существует только одно эпидемиологическое исследование, целью которого явилось установить годовой и пожизненный риск трансформации ЗЛ в ЛМ [241]. Исследователи опубликовали данные о том, что у лиц со ЗЛ в возрасте 45 лет риск трансформации в ЛМ составляет 3,3%, а к 75 годам он увеличивается до 4,7%.

При стабильных показателях смертности, связанной с меланомой, ежегодно увеличивающиеся показатели заболеваемости могут объясняться как изменившимися возможностями в диагностике с вовлечением дерматологов, владеющих дерматоскопией, так и, возможно, гипердиагностикой [219]. В связи с резко увеличившимся количеством выполняемых биопсий в настоящее время наряду со статистическими показателями зарубежными исследователями широко используется показатель Number Needed to Excise (NNE) или Number Needed to Treat (NNT), или индекс обоснованных биопсий. Данный индекс представляет собой отношение количества новообразований кожи, подвергнутых различным видам биопсии, к количеству подтвержденных в последующем злокачественных новообразований [173]. Этот показатель может рассчитываться как для всех злокачественных новообразований кожи, так и отдельно для определенных нозологий, например, только для меланомы [107]. Ранее сообщалось, что индекс обоснованных биопсий широко варьирует в зависимости от опыта и специальности врача, клинических условий его работы, степени онконастороженности, навыков владения дерматоскопией, а также диагностируемых нозологических единиц [88, 97, 107, 111, 159, 172]. Помимо этого, показатель ассоциирован с анамнестическими данными пациента, локализацией новообразования и тревожностью пациента [111]. Цифровая интерпретация способности специалистом диагностировать меланому важна по многим причинам. Частые необоснованные биопсии увеличивают количество ложноположительных результатов, которые могут приводить к эмоциональному и психологическому стрессу у пациентов. Количественное выражение этого показателя наряду с медицинскими и этическими параметрами может давать объективную оценку

экономической составляющей проводимых биопсий в клинических условиях. М. Matsumoto et al. (2018), исследуя показатели NNS (Number Needed to Screen) и NNB (Number Needed to Biopsy), сделали вывод о том, что для экономической выгоды и диагностической эффективности скрининг должен быть ориентирован на целевую группу пациентов. Для регулярных осмотров подходят возрастные пациенты из групп высокого риска с последующим их направлением к дерматологу при подозрении на злокачественное новообразование кожи [13, 104].

Внедрение в клиническую практику службы телемедицинского консультирования и теледерматоскопии, в частности, способствует уменьшению количества необоснованных биопсий при подозрении на меланому. Использование теледерматологии позволило коллегам из специализированного референсного центра в Новой Зеландии каждому 4 пациенту установить диагноз меланомы с преобладанием ранних форм. М. Sundarland et al. (2020) оценили данные электронных направлений за 2016 год, которые включали информацию об анамнестических данных, описание клинической картины, фотографии подозрительного новообразования, результаты биопсии. 72% пациентов были сразу или после предварительного проведения теледерматоскопии направлены на срочную диагностическую биопсию. У 24,8% из них морфологически был подтвержден диагноз меланома и меланома *in situ* в отношении 1:1,18 соответственно при индексе NNE равном 2,6 [96].

Использование данного показателя может помочь в определении компетенции конкретного врача и специализированного учреждения в целом. В Российской Федерации данных о вычислении индекса обоснованных биопсий до настоящего момента в анализируемой литературе не упоминалось [13].

В клиническом руководстве Американской академии дерматологии представлены обновленные рекомендации по ведению пациентов с первичной меланомой кожи на патоморфологических стадиях 0–II и стадии III при положительных результатах биопсии сторожевого лимфатического узла. Методы биопсии в отношении подозрительных на меланому новообразований обязательно рассматриваются в качестве рекомендации для патоморфологической

верификации меланомы. Используются лабораторные, молекулярные и другие методы визуализации для обследования пациентов с недавно диагностированной меланомой и для последующего наблюдения за пациентами с бессимптомным течением заболевания. Лечение первичной меланомы кожи включает хирургические, в том числе микрографическое поэтапное удаление по Mohs, и нехирургические методы лечения в отношении меланомы *in situ*, или ЗЛ, включающие местное применение имиквимода и лучевую терапию.

Актуальным на сегодняшний день остается дифференциальная диагностика ЗЛ и ЛМ, что может прогнозировать риск возможного прогрессирования заболевания и помочь в выборе терапевтической тактики [112, 149]. Однако, поскольку такой сценарий в настоящее время пока невозможен, то врачи чаще прибегают к активному лечению меланомы *in situ*. Лечение меланомы *in situ*, в частности ЗЛ, было спорным предметом в литературе на протяжении более одного десятилетия [148]. Существует несколько вариантов лечения меланомы *in situ*, но единый консенсус относительно наилучшего терапевтического ведения этого состояния еще не достигнут [147].

Диагностика ЗЛ может быть довольно трудной и достаточно часто отсроченной, основана на клинических, дермоскопических и гистологических особенностях [156]. При описании клинических проявлений необходимо отметить, что ЗЛ представлено медленно увеличивающимся в размерах пятном с нечеткими неровными границами, различными оттенками коричневого и серого цвета, неправильной асимметричной формы, диаметром более 1 см [5, 67, 157]. Этот вид меланомы чаще встречается в возрасте старше 40 лет и расположен на участках кожи головы и шеи, подверженных хронической инсоляции и характеризующихся признаками фотоповреждения, к которым относятся проявления солнечного эластоза, атрофии эпидермиса, актинического лентиго, эфелидов, себорейных кератом, актинического кератоза, а также злокачественных немеланомных раков кожи – базальноклеточного и плоскоклеточного [112, 156]. Очень часто признаки актинического повреждения окружающей кожи маскируют периферический край опухоли и обеспечивают нечеткие границы новообразования. Для ЗЛ характерна

высокая скорость экстенсивного субклинического радиального роста, обуславливающего увеличение частоты рецидивов после удаления со стандартным отступом и порой невозможности полного иссечения образования [148]. Возможны экстрафациальные локализации новообразования, такие как верхняя часть спины, переднее декольте, разгибательная поверхность предплечья у мужчин и нижние конечности у женщин [110].

В настоящее время достаточно много известно о ведении первичной меланомы, однако многое еще предстоит узнать. Так называемая диагностика «у кровати пациента» будет продолжать улучшаться с дальнейшим исследованием существующих неинвазивных методов визуализации (например, конфокальная сканирующая микроскопия, электроимпедансная спектроскопия в сочетании с цифровой дермоскопией, оптическая когерентная томография, кросс-поляризованный свет и флуоресцентное фотографирование, высокочастотное ультразвуковое исследование), некоторые из которых уже одобрены Food and Drug Administration (FDA), и новых технологий программного обеспечения (например, искусственный интеллект на основе постоянного обучения его алгоритмам), которые могут информировать о новообразованиях наиболее подозрительных в отношении злокачественности [12, 98, 105, 140]. Неинвазивные геномные методы (например, адгезивные биопсийные средства) исследуются для последующей классификации меланоцитарных новообразований на доброкачественные и злокачественные и определения необходимости в последующей биопсии [9, 27, 76].

Эффективность использования одного или нескольких этих методов в конечном итоге зависит от совокупности следующих факторов: доказанной высокой эффективности, клинической пользы, стоимости и наличия альтернативных методов.

Таким образом вопросы систематизации и сравнения данных о доступных неинвазивных технологиях в диагностике меланомы кожи, их механизмов, диагностической эффективности и ограничений остаются актуальными.

В результате анализа 765 потенциальных пригодных для включения в обзор литературы публикаций, посвященных неинвазивной диагностике опухолей кожи,

53 оказались подходящими. В блок-схеме PRISMA на Рисунке 1 представлен процесс систематизации научных публикаций.

Идентификация	Публикации, выявленные в результате поиска в базе данных (n = 760)	Дополнительные публикации, выявленные в результате поиска в других источниках (n = 5)
Поиск	Количество публикаций после извлечения дубликатов (n = 760)	
	Проверенные публикации (n = 760)	Количество публикаций, исключенных по названию и абстракту (n = 556)
Приемлемость	Полнотекстовые статьи, оцененные на предмет соответствия (n = 204)	Полнотекстовые статьи, исключенные ввиду несоответствия критериям включения (n = 151)
Включение	Исследования, включенные в качественный анализ (n = 53), из них: 40 исследований одномоментного дизайна 7 рандомизированных клинических исследований 6 мета-анализов	

Рисунок 1 – Блок-схема PRISMA для исследований, включенных в обзор

В этих 53 статьях, включенных в качественный анализ, сообщались данные о 76 802 новообразованиях кожи, из которых 9 070 – меланомы. В Приложении А указаны характеристики диагностической точности неинвазивных методов в диагностике опухолей кожи. Дополнительные данные по неинвазивным методам диагностики меланомы кожи, включающие наименование производителя, наличие регистрационного удостоверения на территории Российской Федерации, клиническое применение и формат предоставления результата исследования, стоимость оборудования, представлены в Приложении Б.

1.1. Цифровое фотографирование всех кожных покровов и дерматоскопия

Цифровое фотографирование всех кожных покровов сегодня в основном используется для мониторинга пациентов с многочисленными меланоцитарными новообразованиями с целью выявления изменений новообразований или появления новых [6, 41, 89, 106, 181, 211]. В настоящее время существуют системы как для 2D-, так и для 3D-съемки. Системы 3D-съемки позволяют проводить фотографирование всех кожных покровов с вращением на 360° [29, 235]. Высокая скорость фотографирования позволяет избежать артефактов движения [235]. Фотографирование всех кожных покровов может увеличивать чувствительность диагностики меланомы при дополнительном использовании цифровой дерматоскопии [41, 106]. Тем не менее уменьшение количества необоснованных биопсий, то есть повышение специфичности, не было продемонстрировано [89]. При этом оборудование для таких съемок все еще весьма дорого, следствием чего становится и высокая стоимость одной процедуры [41].

С учетом роста заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи направлением развития является обеспечение доступности для пациентов проведения фотографирования всех кожных покровов для мониторинга невусов [167]. Использование приложений мобильных устройств с доступом к цифровым архивам поможет пациентам в проведении самообследования, учитывая, что значительную часть опухолей пациент обнаруживает самостоятельно [91].

В подобных целях чаще используются методы, основанные на оценке изображений, полученных в видимом свете. Одним из таких методов является дерматоскопия. В 1987 г. Н. Pehamberger et al. впервые предложили паттерн-анализ дермоскопической картины пигментных новообразований кожи [182]. Этот алгоритм считается описательным и надежным методом в дермоскопической интерпретации специалистами [61, 188].

В последующие десятилетия был разработан ряд диагностических алгоритмов на основе цвета, структур и сосудистого рисунка (например, дерматоскопическое правило ABCD, ABCDE, алгоритм Argenziano из 7 пунктов и

др.), однако при сравнении точности интерпретации дерматоскопических изображений с использованием отдельных алгоритмов или без их использования не выявлено статистической значимости как для очного, так и для дистанционного осмотра ($p = 0,17$ и $p = 0,22$ соответственно) [31, 34, 36, 44, 47, 48, 57, 63, 75, 78, 85, 97, 114, 143, 184, 207, 217, 218, 222, 225, 236].

Метод дерматоскопии значительно увеличивает диагностическую точность злокачественных новообразований кожи по сравнению с клиническим осмотром, что было окончательно показано в двух независимых мета-анализах [78, 231]. Дерматоскопическое исследование повышает чувствительность клинической диагностики меланомы от 60 до 90% (Таблица 1) [53, 55, 109].

Несмотря на высокие показатели чувствительности (до 90%), дерматоскопическое исследование характеризуется низкими показателями специфичности (59%), а его результаты могут варьировать в зависимости от опыта врача [78]. Было доказано, что проведение дерматоскопического исследования специалистом уменьшает количество необоснованных биопсий и способствует выявлению ранних форм меланомы [23, 32, 83, 97, 210]. Диагностические ошибки часто происходят при дифференциальной диагностике невуса Шпитц/Рида с атипичными шпитцоидными новообразованиями и шпитцоидной меланомой, что связано со смещением не только дерматоскопических, но и их патоморфологических признаков [38, 214, 215, 220].

Последние достижения в области компьютерной обработки изображений способствовали быстрой интеграции устройств цифровой дерматоскопии в клиническую практику (Приложения А, Б). Электронное хранилище цифровых дерматоскопических фотографий позволяет проводить их сравнение при каждом последующем осмотре пациента [72]. Было выявлено, что в результате дерматоскопического наблюдения невусы остаются стабильными, в то время как меланомы имеют тенденцию меняться со временем [41]. Многочисленные исследования показали, что цифровая дерматоскопия эффективна в диагностике ранней меланомы, особенно у пациентов с высоким риском, имеющих большое количество атипичных невусов [41, 69, 132].

Таблица 1 – Чувствительность и специфичность дерматоскопии на основании Кохрановского обзора «Дерматоскопия, с и без визуального осмотра, в диагностике меланомы у взрослых», 2018 г. [78]

	ОЧНЫЙ ОСМОТР		ДИСТАНЦИОННЫЙ ОСМОТР	
	104 исследования, 42 788 новообразований кожи, 5 700 выявленных меланом			
	клиническая картина	с дерматоскопическим исследованием	клиническая картина	с дерматоскопическим исследованием
	13 исследований, 6740 новообразований	26 исследований, 23169 новообразований	11 исследований, 1740 новообразований	60 исследований, 13475 новообразований
RDOR*	4,7 ДИ 95% 3,0–4,7 p < 0,001		5,6 ДИ 95% 3,7–8,5 p < 0,001	
Прогнозируемая чувствительность при фиксированной специфичности 80%	76%	92%	47%	81%
	ДИ 95% 66–85%	ДИ 95% 87–95%	ДИ 95% 34–59%	ДИ 95% 76–86%
Прогнозируемая специфичность при фиксированной чувствительности 80%	75%	95%	42%	82%
	ДИ 95% 57–87%	ДИ 95% 90–98%	ДИ 95% 28–58%	ДИ 95% 76–86%

Примечание: ДИ – доверительный интервал

В мета-анализе G. Salerni et al. (2013) показали результаты использования цифровой дерматоскопии в наблюдении за более чем 52 000 меланоцитарных новообразований и подтвердили эффективность этой методики [74, 134, 155, 158, 221]. Среди всех обнаруженных меланом ($n = 383$) была высокая частота меланомы *in situ* (54,6%), и ни одна из инвазивных меланом не имела толщину по Бреслоу более 1 мм, при этом показатель отношения количества иссекаемых доброкачественных новообразований на одну идентифицируемую меланому составил 1:15.

Дерматоскопия стала неотъемлемой частью клинического обследования новообразований кожи в связи с тем, что она повысила точность диагностики по сравнению с клиническим осмотром невооруженным глазом. Однако, дифференциальная диагностика пигментных пятен на лице остается одной из самых сложных в повседневной практике даже с использованием дерматоскопии. К основным нозологиям, с которыми мы дифференцируем ЗЛ на коже с признаками хронической ультрафиолетовой инсоляции, относятся пигментированный актинический кератоз, актиническое лентиго и лихеноидный кератоз, а также выявление дерматоскопических признаков прогрессирования ЗЛ и его трансформации в ЛМ [70]. Учитывая, что терапевтическая тактика и прогноз среди перечисленных новообразований значительно различаются, максимально точная клиническая диагностика является обязательной для определения правильной тактики ведения.

Дерматоскопическая картина меланоцитарных новообразований на коже лица отличается от таковых при экстрафациальных локализациях [80]. Пигментная сеть, представляющая собой один из основных признаков новообразования кожи меланоцитарного происхождения, встречается редко при локализации на лице. Это объясняется тем, что рисунок пигментной сети формируется за счет распределения эпидермального меланина (либо в меланоцитах, либо в кератиноцитах) вдоль базальной мембраны, повторяющей рисунок взаимопроникающих эпидермальных выростов и сосочков дермы: сосочек дермы соответствует светлой ячейке, при этом эпидермальные выросты – линиям, окружающим ячейки [155]. Особенностью

дермо-эпидермального соединения фотоповрежденной кожи является отсутствие эпидермальных выростов. Пигментированные кератиноциты или меланоциты распределяются вдоль плоского дермо-эпидермального соединения и при дерматоскопическом исследовании проявляются как бесструктурная диффузная коричневая пигментация, которая при локализации новообразования на лице прерывается многочисленными, широкими и гипопигментированными отверстиями, соответствующими волосяным фолликулам и выводным протокам сальных и потовых желез. Сочетание диффузной коричневой пигментации и непигментированных отверстий пигментных пятен на лице меланоцитарного и немеланоцитарного происхождения носит название псевдопигментной сети. Важно еще раз подчеркнуть, что дерматоскопический признак псевдопигментной сети встречается при новообразованиях меланоцитарного и немеланоцитарного происхождения. Соответственно, для проведения адекватной дифференциальной диагностики новообразований кожи лица необходимо опираться на обнаружение дополнительных специфических дерматоскопических критериев (Таблица 2) [80, 155].

Таблица 2 – Дерматоскопические критерии злокачественного лентиго, пигментированного актинического кератоза, актинического лентиго, себорейного кератоза, лихеноидного кератоза

Злокачественное лентиго	<ol style="list-style-type: none"> 1. Псевдопигментная сеть 2. Асимметрично пигментированные отверстия волосяных фолликулов и выводных протоков сальных и потовых желез 3. Серо-голубые точки 4. Серо-голубые глобулы 5. Ромбовидные структуры 6. Кольцевидные структуры 7. Серо-коричневые линии 8. Черные/голубые бесструктурные области 9. Белые рубцово-подобные бесструктурные области 10. Молочно-розовые бесструктурные области 11. Повышенная плотность сосудистой сети 12. Розовые ромбовидные структуры 13. Структуры по типу «мишени» 14. Потемнение при дерматоскопическом исследовании 15. Признак «кольцо в кольце» 16. Признак «зигзага»
-------------------------	---

Продолжение Таблицы 2

Пигментированная форма актинического кератоза	<ol style="list-style-type: none"> 1. Псевдопигментная сеть 2. Серо-голубые точки 3. Кольцевидные структуры 4. Ромбовидные структуры 5. Черные глобулы 6. Серо-голубые глобулы 7. Черные точки 8. Асимметрично пигментированные отверстия волосяных фолликулов и выводных протоков сальных и потовых желез 9. Признак «кольцо в кольце» 10. Серо-голубые области 17. Серо-коричневые линии 11. Разрушенная псевдопигментная сеть 12. Кератиновые пробки
Актиническое лентиго/начинающийся себорейный кератоз	<ol style="list-style-type: none"> 1. Псевдопигментная сеть 2. Светло-коричневые извитые линии, признак «отпечаток жирного пальца» 3. Желтые непрозрачные бесструктурные области 4. Комедоноподобные структуры 5. Милиумподобные кисты 6. Структуры «мозговые извилины» 7. Признак «край изъеденный молью» 8. Четкая граница 9. Признак «желе» 10. Сосуды «шпильки» 11. Асимметрично пигментированные отверстия волосяных фолликулов и выводных протоков сальных и потовых желез
Лихеноидный кератоз	<ol style="list-style-type: none"> 1. Коричневато-серые точки сгруппированные или диффузно распределенные 2. Серовато-голубые точки сгруппированные или диффузно распределенные 3. Белесоватые точки сгруппированные или диффузно распределенные 4. Любые другие критерии актинического лентиго или себорейного кератоза

В 2000 г. R. Schiffner et al. было проведено исследование, в ходе которого была разработана четырехступенчатая модель дерматоскопических критериев прогрессирования ЗЛ [134]. Согласно этой модели асимметрично пигментированные отверстия волосяных фолликулов и выводных протоков сальных и потовых желез (также называемые серыми окружностями, или кольцами), серые точки внутри фолликулярных отверстий, или так называемый признак «кольцо внутри кольца» представляют собой дерматоскопические

критерии прогрессирования ЗЛ [80]. Эти структуры впоследствии носят название кольцевидных структур, состоящих из агрегированных мелких серых точек, серых глобул и линий вокруг отверстия волосяного фолликула. В результате дальнейшего прогрессирования ЗЛ эти линии становятся длиннее и пересекаются с линиями соседних волосяных фолликулов, образуя при этом ромбовидные структуры (т. е. пересекающиеся линии между соседними отверстиями волосяных фолликулов) [134]. В итоге первыми дерматоскопическими признаками инвазивного роста и трансформации ЗЛ в ЛМ являются облитерация отверстий волосяных фолликулов и выводных протоков сальных и потовых желез (они заполняются черными или сине-серыми областями) и замещение псевдопигментной сети серо-голубыми, белыми рубцово-подобными и молочно-розовыми бесструктурными областями [74, 113, 116, 183].

Согласно этой модели самые ранние дерматоскопические признаки прогрессирования ЗЛ связаны с вовлечением в процесс фолликулярного аппарата, а не межфолликулярного эпидермиса. Это наблюдение привело некоторых исследователей к вопросу о том, что ЗЛ формируется из опухолевых стволовых клеток волосяного сосочка, а не в результате опухолевой трансформации эпидермальных меланоцитов [242].

При наличии выраженной клинической картины и специфических дерматоскопических критериев диагноз не вызывает сомнения. Если вернуться к Таблице 2, то можно обратить внимание на некоторые общие дерматоскопические критерии, одинаково встречающиеся и при ЗЛ, и при актиническом кератозе, и при лихеноидном кератозе, что вызывает закономерный вопрос: насколько эффективно помогает дерматоскопия в дифференциальной диагностике перечисленных новообразований.

Что касается этого вопроса, то следует признать, что количество надлежащих исследований по определению диагностической точности метода дерматоскопии в дифференциальной диагностике ЗЛ с другими новообразованиями немеланоцитарного происхождения при локализации на лице недостаточно [116].

Сравнение дерматоскопических критериев при ЗЛ и при себорейном кератозе и актиническом лентиго позволило идентифицировать набор из четырех критериев, которые позволяют предположить диагноз ЗЛ с чувствительностью 89% и специфичностью 96% [71]. Этими критериями являются асимметрично пигментированные отверстия волосяных фолликулов и выводных протоков сальных и потовых желез, темные ромбовидные структуры, серо-голубые глобулы и точки [70]. Хотя каждый отдельный критерий можно увидеть также и при себорейном кератозе или при актиническом лентиго, но наличие всех четырех одновременно наводит на мысль о ЗЛ. Напротив, светло-коричневые извитые линии, признак «отпечаток жирного пальца», желтые непрозрачные бесструктурные области, милиумподобные кисты, признак «край, изъеденный молью», четкая граница (признак «желе») в основном встречаются при себорейном кератозе и актиническом лентиго [80].

Лихеноидный кератоз – это термин, определяющий регресс при актиническом лентиго или себорейном кератозе [242]. Определение дерматоскопических различий между лихеноидным кератозом и ЗЛ достаточно проблематично и облегчает эту задачу наличие сохраняющихся признаков ранее существовавшего доброкачественного новообразования (себорейного кератоза или актинического лентиго). Лихеноидный кератоз при частичной или полной регрессии представлен диффузными коричневато-серыми точками, которые могут сливаться с образованием глобул, полос или даже структур, напоминающих ромбовидные [113]. Поскольку ЗЛ может проявляться теми же дерматоскопическими признаками, биопсия новообразования должна быть обязательна проведена в участках, дерматоскопически характеризующихся признаками регрессии (т. е. сгруппированных или диффузных серых точек) [80].

Недавнее сравнительное исследование подтвердило описанные наблюдения о том, что ЗЛ и пигментированная форма актинического кератоза демонстрируют поразительно сходные признаки при проведении дерматоскопического исследования [113]. Однако обнаружение черных бесструктурных областей и облитерация пигментом фолликулярных отверстий и выводных протоков сальных

и потовых желез, как видно при прогрессировании ЗЛ, не происходит при пигментированной форме актинического кератоза [70]. И наоборот, кератиновые пробки и разрушенная поверхностная коричневая псевдопигментная сеть больше наводит на мысль об актиническом кератозе. В сомнительных случаях требуется проведение биопсии с последующим патоморфологическим исследованием. Однако в некоторых случаях даже патологоанатому трудно провести дифференциальную диагностику между этими двумя состояниями, когда неясно, кератиноциты или меланоциты в базальном слое являются пигментированными атипичными клетками [155].

Несмотря на то, что дерматоскопия обеспечивает ценную дополнительную диагностическую информацию, дифференциальная диагностика новообразований кожи лица остается порой затруднительной.

Существуют три практических правила, которые могут помочь свести к минимуму риск диагностических ошибок при дифференциальной диагностике ЗЛ [80].

Согласно первого правила, важным критерием дифференциальной диагностики между ЗЛ и себорейного кератоза и актинического лентиго связана с наличием при ЗЛ структур серого цвета, что объясняется различными гистопатологическими коррелятами расположения пигмента меланина по отношению к базальной мембране: при внутриэпидермальном расположении визуализируются оттенки коричневого цвета, при внутридермальном – оттенки серого. При себорейном кератозе и актиническом лентиго пигмент меланин распределяется исключительно внутриэпидермально за счет пигментированных кератиноцитов, что объясняет коричневый цвет при дерматоскопическом исследовании этих новообразований [155, 242]. Вместо этого свободный или внутриклеточный пигмент меланин в сосочковом слое дермы или внутрифолликулярный меланин приводит к образованию структур серого цвета, таких как серые точки, глобулы, линии или окружности, что обычно характерно для ЗЛ. Дермальный меланин и соответствующий ему серый цвет при дерматоскопии обнаруживается при пигментированной форме актинического

кератоза и лихеноидном кератозе. Серый цвет поэтому недостаточен для дифференциации между ЗЛ, лихеноидным кератозом и пигментированной формой актинического кератоза.

Вторым важным правилом является соотнесение дерматоскопических и гистопатологических данных с клинической информацией и интерпретация в клиническом контексте пациента. Таким примером является множественность новообразований, что характерно для актинического кератоза, себорейного кератоза или актинического лентиго, тогда как ЗЛ обычно представлено одиночным пятном. Необходимо придерживаться сравнительного подхода при дерматоскопическом исследовании всех новообразований у пациентов с множественными элементами для выявления похожих дерматоскопических признаков между ними (паттерн, указывающий на актинический кератоз или актиническое лентиго). И, напротив, необходимо предпочесть проведение биопсии в случае одиночного новообразования, которое не может быть точно диагностировано как актиническое лентиго, себорейный кератоз или актиническое лентиго.

Патоморфологическое исследование считается «золотым стандартом» в диагностике меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи, но следует подчеркнуть, что оно не лишено ограничений. Патоморфологическая диагностика может быть достаточно затруднительна в случаях неправильно подобранных участков новообразования при проведении инцизионной биопсии. В этом случае использование дерматоскопии помогает в выборе соответствующего локуса для проведения биопсии с дерматоскопическими признаками ЗЛ [242].

ЗЛ на ранней стадии своего развития даже при патоморфологическом исследовании может не иметь четких гистологических признаков, что часто сопряжено с определенным риском постановки диагноза пограничного невуса вместо меланомы. В таком случае клиницисты должны критично рассмотреть такой диагноз в контексте пациента, учитывая анамнез, возраст, пол, локализацию, клинические или дерматоскопические особенности новообразования [156].

Третье правило гласит, что, несмотря на сходные клинические, дерматоскопические и гистопатологические характеристики ЗЛ, актинического кератоза, актинического лентиго, себорейного и лихеноидного кератоза, они требуют совершенно разных подходов к лечению и в сомнительных случаях не следует прибегать к аблятивным методам лечения [80].

1.2. Спектрофотометрический внутрикожный анализ

Для преодоления субъективности дерматоскопии, определяемой опытом исследователя, и увеличения точности диагностики был разработан спектрофотометрический внутрикожный анализ, или СИАскопия (SIAscopy, Spectrophotometric intracutaneous analysis), – технология неинвазивной мультиспектральной визуализации, предназначенная для оценки пигментации новообразования кожи и выявления меланомы. Некоторые устройства комбинируются с дерматоскопическим исследованием. Было проведено несколько исследований по изучению чувствительности и специфичности СИАскопии в идентификации меланомы (Приложения А, Б) [130, 131, 153, 223]. Необходимо отметить, что при относительно высоких показателях чувствительности – до 94% – была продемонстрирована меньшая специфичность для врачей общего профиля в отличие от дерматологов, которые используют дерматоскопическое исследование [56, 62]. При этом установлено, что только мультиспектральная визуализация уступает комбинации с дерматоскопическим исследованием в диагностике новообразований кожи [62, 120]. Несколько исследований демонстрируют ложноотрицательные показатели СИАскопии в отношении меланоакантом [56, 120, 132]. Алгоритм анализа СИАскопических данных MoleMate и его расширенная версия (SYMSIS, MedX Health Corporation (Mississauga, Ontario, Canada)), одобренные FDA в 2011 г., в контролируемом рандомизированном исследовании не выявили диагностической эффективности при использовании врачами общей практики [99, 130, 167].

1.3. Автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ

Следующая категория устройств включает в себя методы, основанные на анализе изображений, полученных при прохождении через исследуемый объект лазерного пучка различных свойств.

К полностью автоматическим устройствам из этой категории относится автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ (MelaFind®, MelaSciences, Inc., Irvington New York) – устройство, предназначенное для исследования меланоцитарных новообразований с одним клиническим или анамнестическим признаком меланомы. Система визуализации воздействует на поверхность кожи 10 спектральными длинами волн от синего (430 нм) до ближнего инфракрасного диапазона (950 нм), проникая на глубину до 2,5 мм и создавая 10 фотографий новообразования [160]. Собственный компьютерный алгоритм MelaFind рассчитывает трехмерную морфологическую дезорганизацию (например, асимметрию, изменение цвета, изменения текстуры) и генерирует диагностическую оценку вероятности меланомы по балльной шкале [160] (Приложения А, Б).

В одном из исследований 253 новообразований кожи не было выявлено соответствия баллов по шкале MelaFind и степени морфологической атипичности в ряду «доброкачественный невус – атипичный невус – меланома *in situ* – инвазивная меланома» [127]. Таким образом, важно применять MelaFind только при подозрении на меланому для получения дополнительных диагностических критериев. Опубликованные данные свидетельствуют о низкой специфичности MelaFind, говорят о высоком риске пропустить меланому без предварительного осмотра дерматолога с использованием дерматоскопии [37, 58, 65, 90, 127, 226]. С другой стороны, проведенные биопсии, индуцированные исследованием MelaFind, позволяли обнаружить дополнительное количество тонких меланом, которые не были замечены дерматологами [226]. Также MelaFind не позволяет дифференцировать меланому и немеланомный рак кожи. Таким образом, MelaFind рекомендуется использовать дерматологам, прошедшим обучение, при

исследовании только атипичных новообразований кожи, результаты которого могут учитываться как дополнительный критерий в принятии решения о проведении биопсии.

1.4. Спектроскопия комбинационного рассеяния, или рамановская спектроскопия

В 1928 г. С.V. Raman была впервые описана спектроскопия комбинационного рассеяния, или рамановская спектроскопия, которая только недавно была рассмотрена для использования в медицинских целях [192]. Спектрометр выполняет анализ менее чем за 1 с, а построение графика перехода позволяет получить «молекулярный отпечаток», который может быть использован для идентификации опухолевой ткани [194]. В клиническом исследовании, проведенном в 2011 г., рамановская спектроскопия продемонстрировала способность дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования кожи. Результаты, опубликованные в 2012 г., показали чувствительность от 95 до 99% и специфичность от 15 до 54% [193, 194]. Рамановская спектроскопия обладает рядом потенциальных преимуществ: неинвазивная легко воспроизводимая методика, не требует специальной подготовки. Тем не менее клинические исследования с портативными приборами и участием реальных пациентов весьма малочисленны [33].

1.5. Оптическая когерентная томография

Безопасным быстрым неинвазивным методом визуализации, который впервые был применен в диагностике новообразований кожи в 1997 г., является оптическая когерентная томография (ОКТ) [179]. В основе ОКТ лежит суперлюминисцентный диод, являющийся источником зондирующего излучения низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона, не повреждающего ткани [4, 16, 22, 150, 178, 243]. ОКТ проводит сканирование в режиме реального

времени с быстрым получением изображения – в течение менее 1 мин [91, 154, 177]. ОКТ не может быть использована для визуализации отдельных клеток и, таким образом, имеет более низкое разрешение, чем стандартное гистологическое исследование [177]. Однако недавно была разработана ОКТ, обладающая клеточным разрешением [77]. V. de Giorgi et al. (2005) провели дерматоскопические, томографические и гистологические сопоставления у 10 пациентов и пришли к выводу, что дифференциальная диагностика между меланомой и доброкачественным невусом с использованием ОКТ невозможна [187]. Некоторые ученые объясняют трудность интерпретации изображений наличием пигмента меланина, который может изменять закономерности рассеяния, а также субъективизм описательной интерпретации изображений [94, 150]. Недавно проведенный метаанализ демонстрирует приемлемые показатели чувствительности и специфичности ОКТ (Таблица 3), но все же ввиду того, что точность обнаружения меланомы ниже ожидаемой, будущим перспективным направлением развития является интеграция ОКТ с другими методами, например конфокальной микроскопией или мультифотонной томографией [103, 176].

Таблица 3 – Чувствительность и специфичность оптической когерентной томографии на основании Кохрановского обзора «Оптическая когерентная томография в диагностике опухолей кожи у взрослых», 2018 г. [176]

	ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ	
	2 исследования, 133 новообразования кожи, 32 выявленных инвазивных меланомы, 4 меланомы <i>in situ</i>	
	ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	СПЕЦИФИЧНОСТЬ
ОКТ	89% ДИ 95% (52–100)	61% ДИ 95% (42–78)
ОКТ с высоким разрешением	74% ДИ 95% (54–89)	92% ДИ 95% (83–97)

Так, E. Jalilian et al. (2020) предложили подход визуализации опухолей с использованием агрегации малых наночастиц (SMall nanoparticle Aggregation-enhanced Radiomics of Tumor, или SMART-ОКТ) [64]. Для этого они использовали контрастное вещество, состоящее из ультрамалых наночастиц, конъюгированных

с «биомаркером» меланомы, которые для повышения точности ОКТ позволят дифференцировать клетки меланомы от немеланомных клеток *in vitro*.

1.6. Конфокальная лазерная микроскопия

Другой технологией для неинвазивной визуализации кожи, обладающей клеточным разрешением, приближающимся к патоморфологической, является конфокальная лазерная микроскопия (КЛМ). Исследование может осуществляться в режиме реального времени (отражательная конфокальная микроскопия) и *ex vivo* (флуоресцентная конфокальная микроскопия). В основе метода лежит диодный лазер ближнего инфракрасного диапазона малой мощности. Исследование не сопровождается субъективными ощущениями для пациента и является безопасным [118]. Конфокальная микроскопия имеет латеральное разрешение 1 мкм, что эквивалентно 30-кратному увеличению объектива микроскопа [118, 119, 210]. Полученные изображения представляют собой тонкие горизонтальные срезы участков живой, неповрежденной ткани с высоким контрастом и разрешением, сопоставимым со стандартным патоморфологическим исследованием. Эти оптические срезы получают с использованием 100X-объективом микроскопа, что позволяет оценить структуру ткани на клеточном и ядерном уровне без проведения биопсии. Возможность визуализировать клеточные структуры объясняет преимущество конфокальной микроскопии над другими неинвазивными методами исследования [43, 152, 168, 227]. Однако дифференциальная диагностика между злокачественными новообразованиями из кератиноцитов, в ряду «актинический кератоз – плоскоклеточный рак *in situ* – инвазивные формы плоскоклеточного рака», затруднена [200].

Были опубликованы результаты широкого применения конфокальной микроскопии в клинических условиях и достигнут консенсус по единой терминологии [197]. Для меланомы, как и для немеланомного рака кожи, описаны признаки, включающие в себя архитектурную дезорганизацию, нарушение дермо-эпидермального соединения, яркие круглые или дендритные клетки [118, 196].

Конфокальная микроскопия, в отличие от дерматоскопии, обладает более высокими показателями чувствительности (84 и 39% соответственно) при *in vivo* исследовании гипопигментированной или беспигментной меланомы [50, 56, 86, 108, 118]. С. Pezzini et al. (2020) в метаанализе описали высокую диагностическую эффективность конфокальной микроскопии в диагностике меланомы [198]. В Кохрановском обзоре J. Dinnes et al. (2018) продемонстрировали, что конфокальная микроскопия может быть более чувствительным и специфичным методом по сравнению с дермоскопией в диагностике меланомы у взрослых (Таблица 4) [199].

Таблица 4 – Чувствительность и специфичность конфокальной микроскопии на основании Кохрановского обзора «Отражательная конфокальная микроскопия в диагностике меланомы кожи у взрослых», 2018 г. [199]

	КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ	ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
	<i>9 исследований, 1 452 новообразований кожи, 370 выявленных меланом</i>	
Прогнозируемая специфичность, при фиксированной чувствительности 90%	82%	42%
	<i>7 исследований, 1 177 новообразований кожи, 180 выявленных меланом</i>	
Прогнозируемая специфичность, при фиксированной чувствительности 90%	86%	49%

Учитывая недостаток данных, неоднородность существующих исследований и наличие систематических ошибок, представленные результаты требуют дальнейшего подтверждения в проспективных исследованиях в репрезентативной популяции [198, 199]. Независимо от дизайна исследования, использование конфокальной лазерной микроскопии вместе с дерматоскопическим исследованием сокращает количество необоснованных биопсий с 14,6 до 6,8 с минимальным риском пропуска меланомы [84, 199, 204]. Таким образом, клинический, дермоскопический и конфокально-микроскопический анализ

должны быть интегрированы в процесс принятия диагностических решений [198]. Следует отметить, что интерпретация изображений, получаемых с помощью конфокальной лазерной микроскопии, требует подготовки специалиста, а результаты могут варьировать в зависимости от опыта исследователя.

Таким образом, конфокальная лазерная микроскопия является неинвазивным методом визуализации, который позволяет обнаруживать характерные гистологические особенности ЗЛ [87, 216]. Z.S. Tannous et al. (2002) опубликовали результаты использования КЛМ при ЗЛ по сравнению с нормальной кожей [136]. В клинически нормальной коже меланоциты малого размера, имеют яркую цитоплазму, округлое и небольшое ядро по отношению к цитоплазме. Нормальные меланоциты широко распределяются вдоль базальной мембраны отдельными клетками. Для ЗЛ характерно увеличение числа крупных меланоцитов, также представленных в виде отдельных клеток на границе дермо-эпидермального соединения [119]. Атипичные меланоциты имеют большие полигональные ядра с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и характеризуются образованием единичных гнезд или педжетоидным распределением. При исследовании ЗЛ и ЛМ обнаруживается внутриэпидермальная пролиферация дендритных клеток, характеризующихся фолликулотропизмом, что редко наблюдается при доброкачественных новообразованиях [56]. Помимо этого, при ЗЛ и ЛМ также могут быть уникальные структуры, напоминающие «мозговые извилины». Эти структуры состоят из удлиненных ростков, содержащих дендритные или плеоморфные клетки, которые простираются вдоль волосяного фолликула [136]. При дерматоскопическом исследовании они обычно соответствуют асимметричной фолликулярной пигментации или дерматоскопической структуре псевдопигментной сети [216].

Существуют определенные ограничения КЛМ. Одним из таких ограничений является недостаточная проникающая способность метода [87]. Максимальная глубина изображения ограничена верхней порцией ретикулярного слоя дермы, что недостаточно для оценки инвазивного компонента при прогрессировании ЗЛ. Другим ограничением является отсутствие доступности этого метода и

необходимость специальной подготовки для проведения интерпретации изображений [238]. «Золотым стандартом» для диагностики ЗЛ остается патоморфологическое исследование. Однако КЛМ может использоваться в качестве дополнительного инструмента для выбора области проведения биопсии [119].

1.7. Мультифотонная флуоресцентная томография

Неинвазивной методикой, предназначенной для оценки клеточных и внеклеточных структур, со сверхвысокой субклеточной разрешающей способностью является мультифотонная флуоресцентная томография (МФТ) [145, 180, 228, 237]. В системе используется фемтосекундный лазер с двумя или более длинноволновыми, низкоэнергетическими фотонами, предназначенными для возбуждения эндогенных флуоресцентных молекул, таких как NAD(P)H, флавинов, порфиринов и меланина [163, 213, 228, 240]. Мультифотонная томография часто сочетается с оптической когерентной томографией (Приложения А, Б) [39, 51, 117].

В исследовании S. Seidenari et al. (2013) показатели чувствительности и специфичности многофотонной лазерной томографии в сочетании с флуоресцентной визуализацией в диагностике меланомы составили 100 и 98% соответственно [164]. Исследование включало обучающую и тестовую фазы, в которых демонстрировались *ex vivo* образцы: 31 образец – меланома со средней толщиной опухоли по Бреслоу 0,77 мм, 50 – сомнительные невусы, 50 – базальноклеточный рак, подтвержденные морфологически.

С использованием МФТ описаны дифференциально-диагностические признаки, отличающие базальноклеточный и плоскоклеточный рак и предраковые состояния, включающие в себя архитектурный беспорядок, высокую плотность кератиноцитов, а также наличие плеоморфных или дендритных клеток [40, 59, 68, 82, 126, 135, 138, 165, 166, 169, 174, 202, 230].

Несмотря на преимущества этого метода, использование МФТ ограничено высокой стоимостью оборудования, необходимостью обучения специалиста, описательной интерпретацией полученных результатов, что, в свою очередь, определяется долей субъективизма исследователя. Помимо этого, длительная продолжительность исследования одного новообразования (до 30 мин), невозможность проведения в труднодоступных локализациях и появление артефактов движения, особенно на участках кожи в проекции повышенной экскурсии легких. Важными направлениями в будущем с учетом недостаточного количества исследований являются дальнейшие проспективные исследования с высоким методологическим качеством, позволяющие определить диагностическую значимость метода МФТ в диагностике новообразований кожи, а также внедрение количественной оценки полученных результатов [102].

1.8. Высокочастотное ультразвуковое исследование

К методу, основанному на изучении механических свойств ткани, относится высокочастотное ультразвуковое исследование – это быстрая, легкодоступная неинвазивная методика, которая используется для диагностики, предоперационного планирования и мониторинга [123]. Получение изображений происходит за счет отражения ультразвуковых волн от структур с различными акустическими свойствами [42, 125, 186].

При ультразвуковом исследовании частота обратно пропорциональна глубине проникновения и прямо пропорциональна разрешению изображения. Чем выше частота ультразвуковой волны, тем более короткую длину волны она имеет, тем меньше проникновение, но лучше разрешение:

- 7 МГц – кожа, придатки, подкожная клетчатка;
- > 15 МГц – дифференцировка слоев кожи;
- 20–25 МГц, разрешение достигает 50–200 мкм при глубине проникновения 6–7 мм;

- до 50 МГц, разрешение увеличивается до 39–120 мкм, но глубина проникновения составляет всего 4 мм.

Изучено применение высокочастотного ультразвукового исследования в определении границ и гистологического подтипа базальноклеточного рака, толщины меланомы и выявления ее метастазов в лимфатических узлах [42, 125, 142, 186, 232, 244]. Описаны некоторые акустические признаки базальноклеточного и плоскоклеточного рака, болезни Боуэна и инвазивных форм опухоли, не позволяющие без дополнительного клинического и дерматоскопического исследования правильно их интерпретировать [42, 125, 186, 232]. С учетом несоответствия ультразвуковых данных толщины и диаметра базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи патоморфологическим ($p < 0,001$) использование ультразвукового исследования в предоперационном определении границ опухоли не рекомендуется [60, 142]. Необходимо отметить, что и применение в дифференциальной диагностике доброкачественных невусов и меланомы ограничено возможностями метода. Невус и меланома имеют идентичное акустическое изображение в виде ограниченных гомогенных гипоэхогенных областей [54, 186]. Y.K. Wang et al. не выявили ультразвуковых дифференциально-диагностических признаков, специфичных для невусов и меланомы, с использованием устройства 20 МГц [30]. С этой целью была разработана методика использования сфокусированного ультразвука на фиксированной глубине, позволяющая оценить числовые параметры ультразвуковых изображений кожи, которые количественно определяют акустические различия между невусами и меланомой [233]. Описанная методика называется высокоразрешающей ретрофлексной трансмиссионной ультразвуковой визуализацией. Результаты исследования демонстрируют показатели специфичности методики на 20% выше, чем при обычном высокочастотном ультразвуковом исследовании в дифференциальной диагностике меланомы и невусов [191].

Несмотря на улучшение диагностических показателей отдельных методик, недостаточность данных, низкое методологическое качество исследований,

отсутствие правильной оценки диагностической точности объясняют необходимость продолжения исследований и поиска новых подходов в ультразвуковой визуализации новообразований кожи [124]. До настоящего времени ультразвуковое исследование в основном используется для определения толщины меланомы (больше или меньше 1 мм) и визуализации сателлитных, транзитных или регионарных метастазов [186, 232].

1.9. Электроимпедансная спектроскопия

К методу, основанному на изучении электрических свойств ткани, относится электроимпедансная спектроскопия, которая способна идентифицировать изменения в размере клеток кожи, их форме, ориентации, компактности и структуре клеточных мембран путем применения переменного электрического тока различных частот (1 кГц – 2,5 МГц). Диагностический метод определяет электрические различия между нормальными и опухолевыми тканями [79, 209]. Сканирование соседней нормальной ткани позволяет определять базовый электрический импеданс кожи, с которым впоследствии сравнивается электрический импеданс новообразования. Электрод способен измерять поверхность площадью 5×5 мм. Собственный системный алгоритм устройства классифицирует исследуемое новообразование по сравнению с окружающей неизменной кожей и рассчитывает балл от 0 до 10, что служит оценкой вероятности меланомы. Одно полное измерение составляет менее 10 с.

Шведская компания-производитель SciBase AB создала ряд приборов для электроимпедансной спектроскопии (TransScan, SciBase II, SciBase III и Nevisense, SciBase AB; Stockholm, Sweden) [101, 175, 203, 234]. Устройства оснащены автоматическим диагностическим алгоритмом, однако обученным только на 285 новообразованиях, из которых 135 меланом [100]. J. Malvehy et al. в 2012 г. в многоцентровом проспективном исследовании продемонстрировали высокие показатели чувствительности – 96,6%, но при низких показателях специфичности – 34,4% – для данного метода [52].

1.10. Количественная динамическая инфракрасная визуализация

К последней категории относятся устройства, основанные на электромагнитном излучении, испускаемом кожей. Представителем этой группы является количественная динамическая инфракрасная визуализация – это технология, основанная на обнаружении электромагнитного излучения, испускаемого кожей в инфракрасном диапазоне [95, 208, 237]. Злокачественные новообразования кожи, и особенно меланома, отличаются от здоровой ткани с точки зрения генерации тепла и кровоснабжения за счет увеличения скорости метаболизма, неоангиогенеза и воспаления [190]. С. Herman et al. (2013) разработали высокочувствительную систему термографического изображения, которая позволяет проводить точные измерения распределения температуры поверхности кожи [122]. Необходимым предварительным условием этой технологии является стандартизированное охлаждение кожи. Экспериментальные данные подтвердили, что более толстые меланомы характеризуются более выраженной разницей температуры по сравнению со здоровой тканью [93, 151]. Из-за быстрого развития современных менее затратных технологий тепловидение кажется многообещающим методом [122].

Количественная динамическая инфракрасная визуализация, как и ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия, – это методы, которые находятся еще на стадии экспериментальной разработки или на стадии выхода на клиническую арену.

1.11. Молекулярно-генетические методы исследования

Другими методами неинвазивной и малоинвазивной диагностики становятся методы, основанные на совсем иных принципах – принципах обнаружения определенных маркерных биологических субстанций (чаще всего специфических ДНК и РНК) в кератиноцитах кожи, расположенных над подозрительным пигментным новообразованием [133, 171].

Было показано, что метод, основанный на выявлении экспрессии *LINC00518* и *PRAME*, обладает чувствительностью 91% и специфичностью 69% для выявления новообразований кожи, клинически подозрительных в отношении меланомы [35]. Было проведено исследование того, как такой способ диагностики изменяет поведение врача в «реальной клинической практике». В ходе наблюдательного когортного анализа был исследован 381 пациент, у которого использовали диагностический пластырь и определяли экспрессию *LINC00518* и *PRAME*. Далее все 51 «позитивное» по данным генетического теста новообразование было подвергнуто биопсии. Девятнадцать из них (37%) оказались меланомами *in situ* или меланомой стадии 1, что соответствует количеству, необходимому для биопсии, 2,7 и соотношению биопсии 1,7. Это соответствует почти 10-кратному сокращению процедур хирургической биопсии. Из 330 новообразований с негативным результатом генетического аппликационного теста 99 процентов были оставлены под наблюдением. Ни в одном из трех биопсий, выполненных в последующие три месяца, среди этих случаев не была диагностирована меланома. В этом исследовании чувствительность генетического аппликационного теста составила 95%, а специфичность – 91% [195].

В другой публикации, в которой оценивается потенциальное применение генетического аппликационного теста, отмечается, что визуальный осмотр в комбинации с морфологическим исследованием имеет относительно низкое отрицательное прогностическое значение (83% для меланомы, что означает, что 17% меланом интерпретируются как доброкачественные новообразования). Напротив, генетический аппликационный тест имеет очень высокое отрицательное прогностическое значение, которое превышает 99%. Авторы делают вывод, что благодаря внедрению этого метода в рутинную практику число эксцизионных биопсий, необходимых для выявления меланомы, заметно сокращается с 20–25 для дерматологов и 39 для ассистентов врачей, в среднем до 2,7 на одну меланому. Тем не менее данный метод все еще изучен только в комбинации с осмотром опытным дерматологом и после отбора подозрительных новообразований, в связи с чем даже его внедрение хотя и позволит снизить количество необоснованных биопсий и риск

«пропуска» ранней меланомы, но не решает проблему осмотра дерматологом большого количества потенциально здоровых людей [73, 170].

Смогут ли генетические аппликационные тесты вытеснить сложную и дорогостоящую инструментальную диагностику, требующую, как правило, сложного обучения для интерпретации полученных результатов, или станут лишь дополнением к ней, в настоящее время неясно, тем не менее эти перспективные неинвазивные способы диагностики, безусловно, должны иметь место при планировании скрининговых программ опухолей кожи.

Эффективные методы и технологии раннего выявления меланомы становятся более доступными и полезными. Однако одной из ключевых проблем является интеграция этих методов в клиническую практику для их рационального использования по отношению к пациенту. Требуется прагматичный подход к усилению сильных сторон и сведению к минимуму недостатков различных технологий и методов. С одной стороны, высокая диагностическая точность метода, простота его использования, количественная интерпретация результатов и бинарность ответов диагностической системы, экономическая доступность относятся к требованиям, предъявляемым к диагностическим методам. С другой стороны, учитываются необходимость обучения специалиста, минимальные временные затраты для пациента и клинициста, а также удобство для пациента. К сожалению, неинвазивного диагностического оборудования, которое бы удовлетворяло всем этим требованиям, на сегодняшний день не существует. С продолжающимся технологическим прогрессом развитие технологий вспомогательной визуализации в диагностике меланомы кожи должно идти по пути эффективной, экономически выгодной, простой диагностики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических групп

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.

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

Материалом для анализа послужили 8 427 электронных медицинских карт пациентов с новообразованиями кожи в Медицинской информационной системе «Медиалог 7» (Пост Модерн Текнолоджи). Были сформированы электронные отчетные таблицы, включающие следующие параметры запроса: ID пациента, пол, возраст, данные объективного осмотра новообразований кожи (анатомическая локализация, первичный морфологический элемент, цвет, диаметр), данные дерматоскопического исследования, вид биопсии, клинический направляющий диагноз на патоморфологическое исследование и его код по МКБ-10, дата и гистологическое заключение с кодом МКБ-10.

Период ретроспективного этапа исследования включал интервал с января 2017 г. по декабрь 2022 г.

В проспективном одноцентровом рандомизированном исследовании приняли участие 98 пациентов с 122 плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи «серой» диагностической зоны, характеризующиеся периферическим ростом, из них 34 мужчины и 64 женщины в возрасте от 32 до 78 лет (средний возраст 54 года) (Таблица 5).

Таблица 5 – Перечень нозологических единиц плоских пигментированных новообразований кожи в области головы и шеи, число пациентов, исследованных новообразований, полученных дерматоскопических изображений и соответствующих гистологических препаратов

Нозологические единицы	Число пациентов	Число новообразований	Число дерматоскопических фотографий	Число гистологических препаратов
Меланома <i>in situ</i> , или злокачественное лентиго	13	13	67	54
Лентиго меланома	11	11	51	43
Поверхностно распространяющаяся меланома	5	5	17	20
Простое лентиго	12	12	96	49
Смешанный невус	2	2	5	12
Диспластический невус	7	7	16	31
Плоскоклеточный рак <i>in situ</i> , или болезнь Боуэна, пигментированная форма	10	14	47	57
Актиническое лентиго	11	17	82	68
Себорейная кератома	9	15	92	59
Лихеноидный кератоз	5	5	15	18
Пигментированная форма актинического кератоза	13	21	104	92
ИТОГО:	98	122	592	503

Период проспективного этапа исследования включал интервал с января 2018 г. по декабрь 2023 г.

Было получено добровольное информированное согласие от всех участников клинического исследования в соответствии с законами Российской Федерации, правилами оформления (ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, Трехстороннее руководство по надлежащей клинической практике) и принципами Хельсинкской Декларации ВМА. Проведение клинического исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 3 от 29.04.2024 г.).

2.2. Критерии включения и исключения больных в исследование

На ретроспективном этапе исследования были разработаны критерии включения и исключения.

Критериями включения явились:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие новообразования кожи любой формы, диаметра и локализации.
3. Пациенты, направленные на клинические базы кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России от дерматолога или самостоятельно обратившиеся для динамического осмотра.

Критериями исключения явились:

1. Возраст пациентов младше 18 лет.
2. Локализация новообразования на слизистых оболочках, доступных для визуального осмотра.
3. Пациенты, которым было проведено удаление невусов по эстетическим показаниям.

На проспективном этапе исследования были разработаны критерии включения и исключения.

Критериями включения явились:

1. Пациенты, имеющие жалобы на плоские пигментированные новообразования кожи с анатомической локализацией в области головы и шеи.
2. Клинически пигментированное пятно (светло-/темно-коричневого, серого, черного цвета) любого размера с анатомической локализацией в области головы и шеи.
3. Плоские пигментированные новообразования кожи, для которых рассчитанный дерматоскопический индекс соответствовал диапазону 4,75–5,45.
4. Пациенту планируется выполнение инцизионной/эксцизионной биопсии (или широкого иссечения) плоского(их) пигментированного(ых) новообразования(ий) кожи с анатомической локализацией в области головы и шеи

в течение 2–4 недель с момента включения в исследование, пациент способен перенести это вмешательство.

5. Имеющееся прижизненное патологоанатомическое подтверждение природы плоского(их) пигментированного(ых) новообразования(ий) (доброкачественное или злокачественное), которое(ые) планируется подвергнуть удалению в рамках данного исследования.

6. Подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

7. Возраст пациента старше 18 лет на период включения в исследование (на момент подписания формы согласия).

Критериями исключения явились:

1. Пациенту не планируется выполнение инцизионной/эксцизионной биопсии (или широкого иссечения) плоского(их) пигментированного(ых) новообразования(ий) кожи с анатомической локализацией в области головы и шеи в ближайшие 3 месяца от включения в исследование, или пациент не способен перенести это вмешательство.

2. Новообразования в виде папулы или узла, с эрозированием или изъязвлением на поверхности, и/или расположенные подкожно или в мягких тканях и, по клиническим признакам, не имеющих(ие) связи с кожей.

3. Новообразования кожи, для которых рассчитанный дерматоскопический индекс соответствовал диапазону менее 4,75 или более 5,45.

4. Аллергическая реакция на лекарственные препараты, применяемые при проведении инцизионной/эксцизионной биопсии или широкого иссечения.

5. Неспособность пациента выполнять процедуры исследования (в том числе контактировать с исследователем в рамках визитов наблюдения) или иные причины, которые, по мнению главного исследователя, могут стать препятствием для участия пациента в исследовании.

6. На период включения в исследование не подписана формы информированного согласия.

7. Возраст пациента моложе 18 лет.

2.3. Клинические методы обследования

Во время клинического обследования производили сбор жалоб, анамнестических данных, выявляли наследственные и предрасполагающие факторы. При клиническом осмотре определяли:

1. локализацию новообразования кожи (Рисунок 2);
2. первичный морфологический элемент – оценивали размер, цвет, форму, поверхность, границы;
3. новообразования кожи оценивали с применением клинической тестовой системы ABCDE, где А (Asymmetry) – асимметричность, В (Border) – неровность и четкость контуров, С (Color) – полихромность, D (Diameter) – максимальный горизонтальный размер, Е (Evolution) – любое изменение клинической картины новообразования: по размеру, цвету, форме, появлению кровоточивости и изъязвлению поверхности.

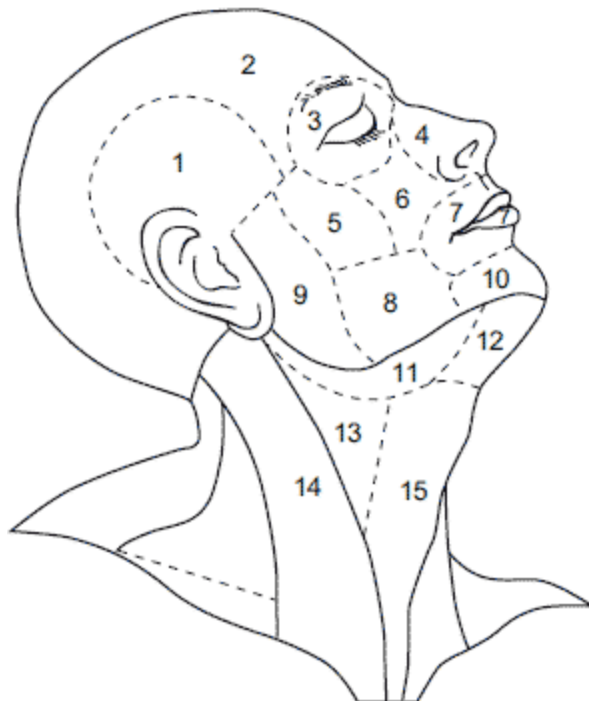


Рисунок 2 – Топографические зоны головы и шеи: 1) височная, 2) лобно-теменно-затылочная, 3) периорбитальная, 4) область носа, 5) скуловая, 6) инфраорбитальная, 7) область рта (область верхней и нижней губы), 8) щечная, 9) околоушно-жевательная, 10) подбородочная, 11) поднижнечелюстной треугольник, 12) подбородочный треугольник, 13) сонный треугольник, 14) грудино-ключично-сосцевидная, 15) лопаточно-трахеальный треугольник

2.4. Инструментальные методы исследования

2.4.1. Дерматоскопическое исследование

Дерматоскопическое исследование плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи проводили с использованием следующего оборудования:

1. Поляризационный дерматоскоп Heine Delta 20T (Heine Optotechnik, Германия), имеющий следующие технические характеристики: 10–16-кратное увеличение с диапазоном индивидуальной коррекции от –6 до +6 диоптрий, источник света – 4 светодиода, испускающих высокоинтенсивный белый свет (светодиодное освещение, LED HQ) с коэффициентом цветопередачи CRI > 87. При дерматоскопическом исследовании использовали иммерсионное средство – гель для ультразвукового исследования высокой вязкости, позволяющее осуществлять бесконтактную дерматоскопию с целью лучшей визуализации сосудов в пределах исследуемого новообразования и внутриэпидермальных и внутридермальных пигментированных структур [92].
2. Цифровой фотоаппарат CANON EOS 850D Kit 18-55mm f/3,5-5,6 IS STM (Canon Inc., Япония) для получения клинического и дерматоскопического изображений новообразования кожи со следующими техническими характеристиками: тип камеры – компактная, поддержка сменных объективов байонет Canon EF/EF-S, матрица – общее число пикселей 25,8 млн, число эффективных пикселей 24,1 млн, размер APS-C 22,3 x 14,9 мм, кроп-фактор 1,6, максимальное разрешение 6000 x 4000, тип матрицы CMOS, глубина цвета 48 бит, чувствительность 100 – 25600 ISO, Auto ISO, расширенные режимы ISO ISO 51200.
3. Фотоадаптер Heine SLR Canon/Delta 20T (Heine Optotechnik, Германия) для присоединения цифрового фотоаппарата к дерматоскопу Heine Delta 20T.

В случае новообразования диаметром более 14 мм в диаметре, были получены множественные дерматоскопические изображения всех топографических участков новообразования с перекрытием до 5 мм с

последующим их стекированием и получением единого изображения всей площади исследуемого новообразованиями.

Дерматоскопические фотографии плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи каждого пациента в формате .jpeg сохранялись в отдельных папках. Каждая папка имела свой идентификационный код. Для формирования идентификационного кода пациента использовали трехбуквенное обозначение – инициалы пациента на русском языке (например, ИИИ), далее его полную дату рождения (например, 01011901). В случае, если один из инициалов отсутствовал вместо недостающего инициала использовали цифру «0» (ноль).

Полученные дерматоскопические изображения анализировали с использованием следующих традиционных диагностических алгоритмов:

- Модельный анализ, или Pattern analysis [182] – оценка дерматоскопического изображения новообразований кожи по моделям из совокупности отдельных дерматоскопических признаков. Модельный анализ включает три этапа оценки дерматоскопической картины новообразований кожи. На первом этапе оценивается цветовая гамма изображения, которая определяется преобладанием того или иного пигмента – меланина, гемоглобина, кератина. Вторым шагом с использованием модельного анализа описывается ретикулярная, глобулярная, однородная, лучистая, параллельная, полиморфная и неспецифическая модели на основании анализа отдельных дерматоскопических структур. К дерматоскопическим структурам относятся пигментная сеть/параллельные линии, точки, глобулы, псевдоподии/радиальная лучистость, бесструктурные области, сосудистые структуры. Завершающим третьим этапом является поиск «ключей» – милиумподобные кисты, комедоноподобные структуры, серо-голубые овоидные точки и глобулы, структуры по типу «кленового листа», «мозговых извилин» и «отпечатков пальцев»;
- ABCD-алгоритм [31] – алгоритм оценки основных дерматоскопических критериев: симметричность (A – Asymmetry), четкость границ (B – Border), цвет

(C – Color), количество дерматоскопических структур (D – Dermoscopic structures) с последующим расчетом дерматоскопического индекса (DI) по формуле:

$$DI = Ax1,3 + Bx0,1 + Cx0,5 + Dx0,5,$$

при котором значения менее 4,75 расценивались как критерий доброкачественного новообразования, 4,75–5,45 – потенциально злокачественного, более 5,45 – злокачественного.

- Оценка наличия специфических дерматоскопических критериев, связанных с анатомической локализацией кожи головы и шеи: псевдопигментная сеть коричневого и розового цветов, кольцевидные структуры, структуры «кольцо в кольце», асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия, ромбовидные структуры коричневого (или признак «зиг-зага») и розового цветов, кольцевидно-точечные структуры (или перифолликулярные серые точки и глобулы), признак «перчение».

Выбор традиционных дерматоскопических критериев основывался на имеющихся в литературе данных и явился результатом консенсуса среди 2 исследователей (Г.О.Е., Ш.И.Л.).

Дополнительно дерматоскопические изображения плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи оценивали с помощью predetermined дополнительных меланома-специфических критериев. На основании архива фотографий новообразований кожи пациентов Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России были отобраны патоморфологически верифицированные дерматоскопические изображения меланомы кожи головы и шеи. Два специалиста (Г.О.Е., Ш.И.Л.) с опытом более 5 лет в результате анализа отобранной выборки дерматоскопических изображений выделили 6 меланома-специфических критериев, что явилось результатом консенсуса среди них (Рисунок 3).

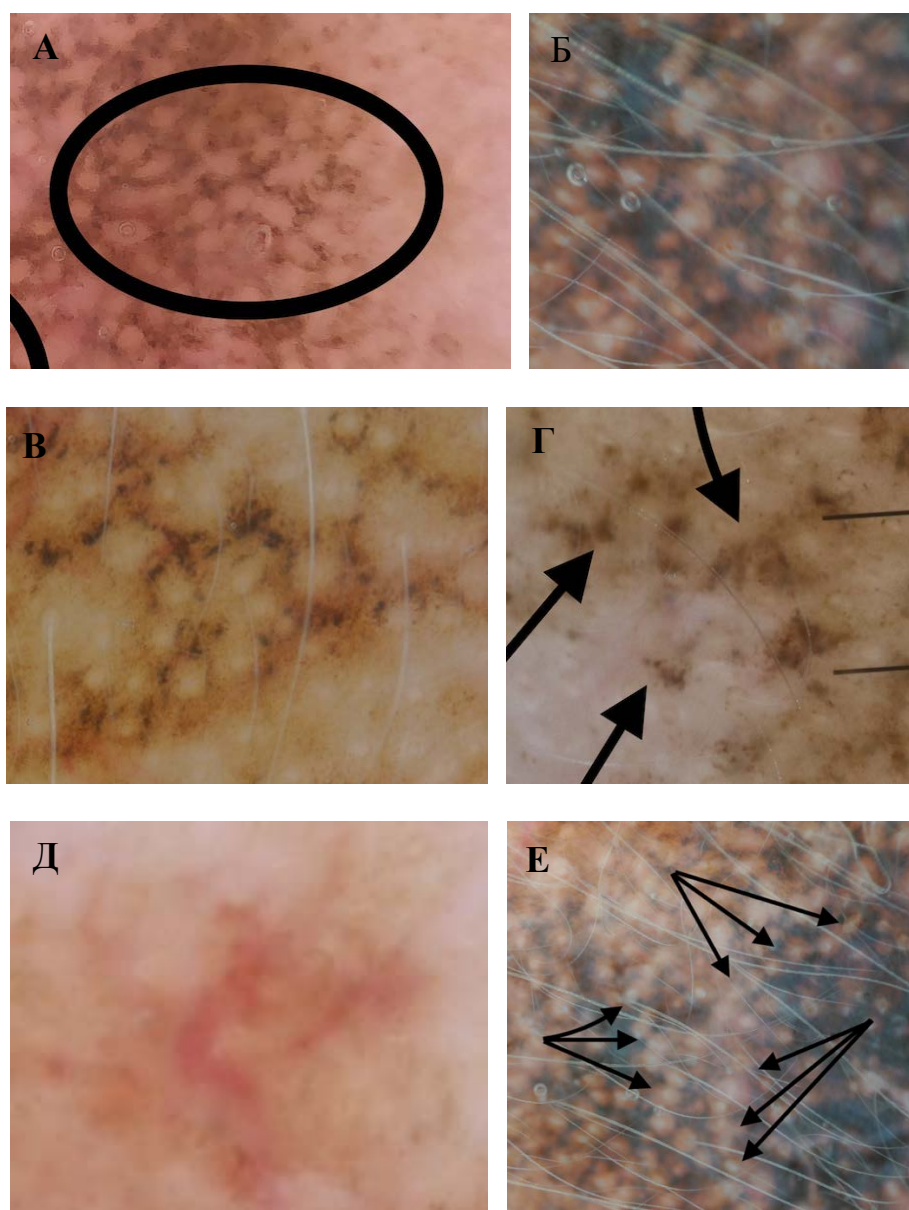


Рисунок 3 – Новые меланома-специфические признаки: изменение формы фолликула (А), неравномерное расстояние между фолликулами (Б), перифолликулярные точки (В), скопление точек в виде галочек (Г), сосуды подковообразной формы (Д), структуры по типу нитей жемчуга (Е)

Дермоскопические изображения оценивали 2 специалиста с опытом более 5 лет независимо друг от друга (Г.О.Е., Ш.И.Л.). Исследователи оценивали наличие или отсутствие predetermined дермоскопических структур с использованием разработанного протокола дермоскопического исследования (Приложение В).

На поверхности новообразований маркером устанавливались метки в не менее двух репрезентативных участках наличия идентичных дермоскопических

предикторов злокачественных новообразований: серые точки, атипичные полигональные глобулы, бесструктурные области серо-голубого и розового цвета, области с полиморфными сосудами. Для этого использовался прозрачный трафарет размером, превышающим размер исследуемого новообразования. Трафарет прикладывался к поверхности новообразования и на нем перманентным маркером фиксировались следующие метки (Рисунок 4):

- граница новообразования;
- метки условного циферблата на 12, 3, 6 и 9 часах, где 12 часов условного циферблата соответствовали краниальному полюсу новообразования, а 6 часов – каудальному;
- точками маркировались репрезентативные участки с идентичными дерматоскопическими структурами.

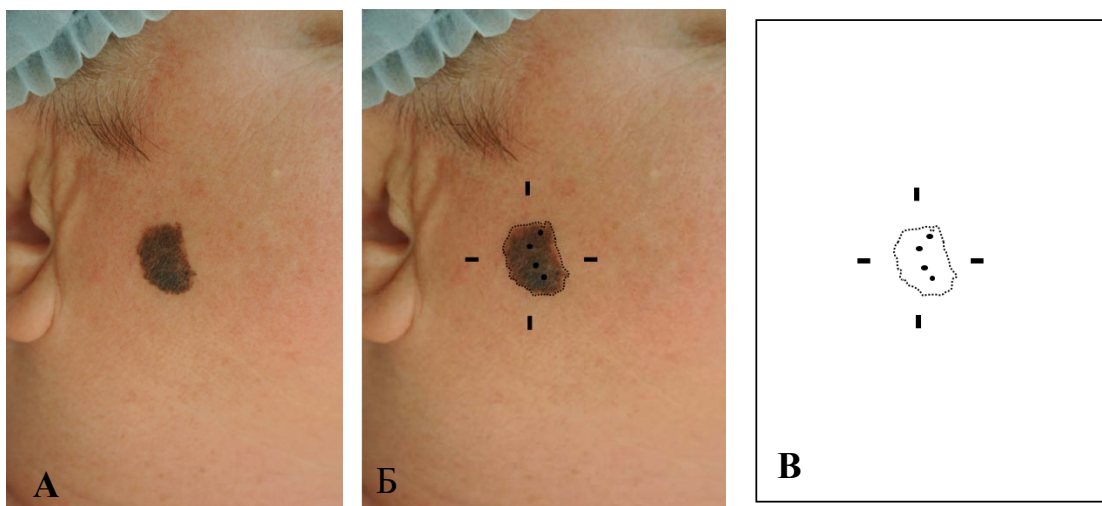


Рисунок 4 – Фотография клинической картины новообразования кожи околоушной области справа (А), приложенного прозрачного трафарета к поверхности новообразования с нанесенной маркировкой границы, меток условного циферблата и репрезентативных участков точками (Б и В)

В последующем полученные метки с трафарета переносились на дерматоскопическое изображение через растровый графический редактор Microsoft Paint, и в таком виде изображение хранилось в архиве на локальном компьютере. Дополнительно наносили линию планируемого среза для приготовления гистологических препаратов (Рисунок 5).

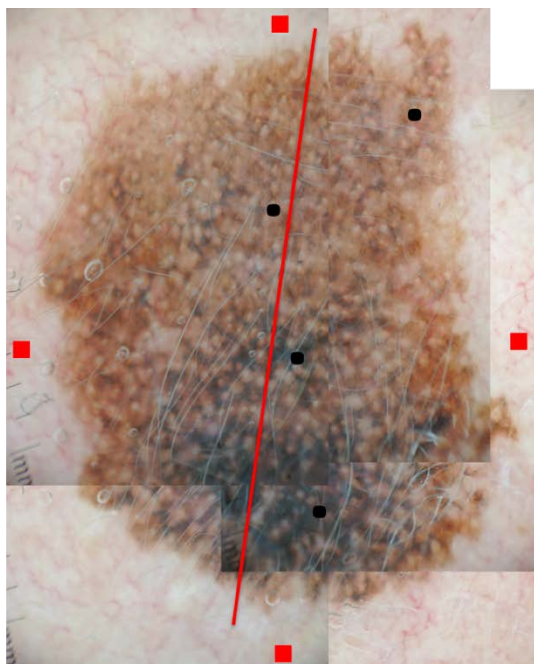


Рисунок 5 – Дерматоскопическая фотография новообразования кожи с нанесенными метками в растровом графическом редакторе Microsoft Paint (красные точки – метки условного циферблата, черные точки – репрезентативные участки, красная линия – линия планируемого среза для приготовления гистологических препаратов)

2.4.2. Мультифотонная флуоресцентная томография

В настоящем микроскопическом исследовании был использован CE-сертифицированный многофотонный флуоресцентный томограф MPTflex™ (JenLab, GmbH, Германия), который обеспечивал прижизненное исследование с субклеточным пространственным разрешением (0,5 мкм в поперечном направлении и 1–2 мкм в осевом направлении) [192].

Система состоит из фемтосекундного перестраиваемого титаново-сапфирового лазера (MaiTai, Spectra Physics, США) с функцией перестраиваемой длиной волны в диапазоне 710–920 нм, гибкого манипулятора с оптикой ближнего инфракрасного диапазона и сканирующего модуля. MPTflex использует два фотоумножительных ламповых детектора для параллельного получения сигналов автофлуоресценции (409–660 нм) и сигнала второй гармоники (373–387 нм). В момент проведения исследования зондирующее излучение фокусировалось с использованием масляно-иммерсионного объектива с 40-кратным увеличением

ES Plan-Neofluar (Carl Zeiss, Германия). Полученные изображения имели размер 512–512 пикселей (230 мкм²). Для сканирования исследуемого участка и получения изображения требовалось 6 секунд. Для исследования использовалась длина волны возбуждения 750 нм, которая индуцировала сильную клеточную флуоресценцию в эпидермисе и сильный сигнал второй гармоники (ГВГ) коллагена в дерме.

Методика проведения МФТ-исследования. МФТ-исследование проводилось в лаборатории на базе Научно-исследовательского института биомедицинских технологий и экспериментальной онкологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с участием двух специалистов: медицинский биолог проводил сканирование, врач дерматолог – фиксировал информацию в протокол исследования (Приложение В). Объектив томографа под визуальным контролем приводился в контакт с исследуемым участком кожи под углом 90 градусов. Минимизацию артефактов, вызванных движениями пациента при исследовании, осуществляли фиксацией установленного объектива на поверхности новообразования кожи в точке исследования с помощью магнитного адаптера (Рисунок 6А). На поверхности новообразования одной из сторон адаптер крепился двухсторонней клейкой лентой, а другой, магнитной, – к корпусу сканирующей части томографа.

МФТ-исследование плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи начинали с получения МФТ-изображений эквивалентного участка здоровой кожи контралатеральной стороны. Новообразования кожи исследовали в соответствующих дерматоскопически репрезентативных участках, идентификация которых осуществлялась путем переноса маркировки с ранее подготовленного трафарета на поверхность исследуемого элемента.

При проведении исследования получали серию оптических двумерных en-face (в горизонтальной плоскости, или параллельных поверхности новообразования) МФТ-изображений (z-stack) с осевым интервалом 10 мкм на глубину ткани до 150 мкм (Рисунок 6Б). Для каждого новообразования были получены не менее пяти z-stack, содержащих в общей сложности 50 МФТ-изображений. Для показательной идентификации сигналов эндогенной

флуоресценции и генерации второй гармоники МФТ-изображения окрашивали красным и зеленым псевдоцветами соответственно.

Полученные МФТ-изображения оценивались визуально с целью выявления МФТ-признаков злокачественных новообразований, к которым были отнесены: полиморфные, дендритные, педжетоидные клеточные структуры, гнезда, неоконтурные дермальные сосочки, отсутствие дермальных сосочков. Идентификация МФТ-признаков злокачественных новообразований проводилась двумя дерматологами (Г.О.Е., Ш.И.Л.) и двумя биологами (Е.В.В., Г.Е.В.).

В последующем у каждого исследуемого новообразования проводился расчет мультифотонного индекса для количественного анализа выделенных МФТ-признаков злокачественных новообразований.

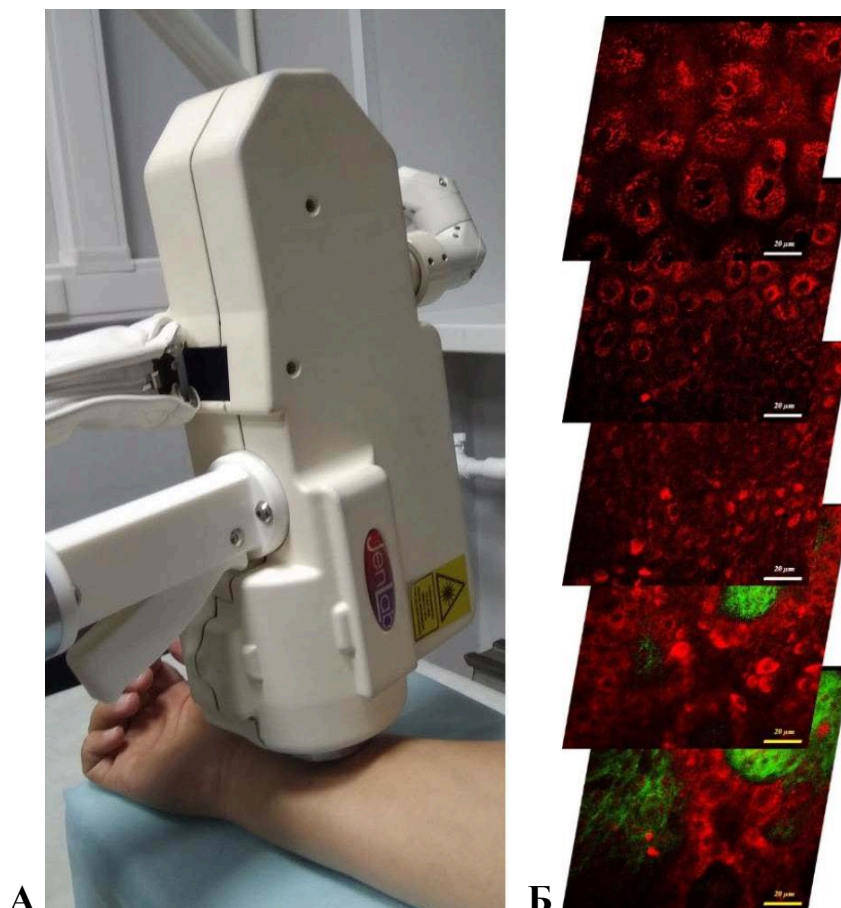


Рисунок 6 – Исследование новообразований кожи с использованием многофотонного флуоресцентного томографа. позиционирование объектива многофотонного томографа на поверхности исследуемого новообразования (А) и пример серии оптических двумерных en-face МФТ-изображений (z-stack) (Б). Масштабная шкала 50 мкм

Количественный анализ МФТ-признаков злокачественных новообразований, выявленных на МФТ-изображениях, проводился с использованием мультифотонного индекса (МИ). Расчет МИ осуществлялся суммой выявленных МФТ-признаков злокачественных новообразований, умноженных на их весовые коэффициенты согласно уравнению:

$$\text{МИ} = \text{ПКС} \times \varphi_{\text{ПКС}} + \text{ДС} \times \varphi_{\text{ДС}} + \text{ПдКС} \times \varphi_{\text{ПдКС}}.$$

Все МФТ-изображения новообразований кожи оценивались с целью выявления трех МФТ-признаков злокачественных новообразований: полиморфных клеточных структур (ПКС), дендритных структур (ДС), педжетоидных клеточных структур (ПдКС). Выбранные МФТ-признаки были выбраны по частоте встречаемости при меланоме. При наличии МФТ-признака хотя бы на одном МФТ-изображении новообразованию указывалось значение 1 для исследуемого признака, при его отсутствии – значение 0. Значения коэффициента ассоциации φ использовались в качестве взвешенных коэффициентов соответствующего признака. Итоговым уравнением для расчета МИ явилось:

$$\text{ММИ} = \text{ПК} \times 0,86 + \text{ДС} \times 0,62 + \text{ПдК} \times 0,66.$$

2.5. Лабораторные методы исследования.

Патологоанатомическое исследование

После проведенного дерматоскопического исследования все плоские пигментные новообразования кожи подвергались диагностической биопсии с последующим патологоанатомическим исследованием. Патологоанатомическое исследование проводилось в патоморфологическом отделении Института травматологии и ортопедии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Техника биопсии – инцизионная или эксцизионная – определялась в зависимости от размера и локализации новообразования. Все новообразования кожи в зависимости от максимального горизонтального размера были разделены на менее и более 1 см в диаметре. За основу градации новообразований кожи в

зависимости от анатомической локализации была взята классификация зон головы и шеи, определяющие степень риска рецидивирования опухолей кожи в зависимости от возможности резектабельности. Область головы и шеи были разделены на две зоны:

1. область Н – «область маски» лица (центральная часть лица, веки, включая внутренние/внешние углы глаз, брови, нос, губы, подбородок, ушная раковина и околоурикулярная область, височная область;
2. область М – щека, лоб, кожа головы, шея, линия подбородка.

При размере новообразования более 1 см и локализации его в области М выполнялась диагностическая инцизионная полнослойная punch-биопсия дермапанчем диаметром 0,4 см. В остальных случаях выполнялась эксцизионная биопсия с отступом 0,5 см.

Послеоперационный образец при выполнении эксцизионной биопсии маркировался капроновой нитью на 12 часах условного циферблата.

Для пространственной ориентации фрагментов и сопоставления дерматоскопической картины с гистологическими изображениями биоптаты дополнительно маркировались красителями черного и синего цветов. Глубокие и боковые края послеоперационных образцов в краниальной половине (с 9 до 3 часов условного циферблата с серединой на 12 часах) окрашивались черным красителем, в каудальной (с 3 до 9 часов условного циферблата с серединой на 6 часах) – синим, таким образом, чтобы линия соприкосновения черного и синего красителей проходила через края фрагментов на 9 и 3 часах условного циферблата, перпендикулярно линиям срезов (Рисунок 7).

При производстве гистологических препаратов срезы на послеоперационном образце после эксцизионной биопсии проводились параллельно линии, проходящей через точку крепления капроновой нити на 12 часах условного циферблата и центр новообразования. Панч-биоптаты с учетом их небольшого диаметра не маркировались, и срез производился по максимальному диаметру новообразования.

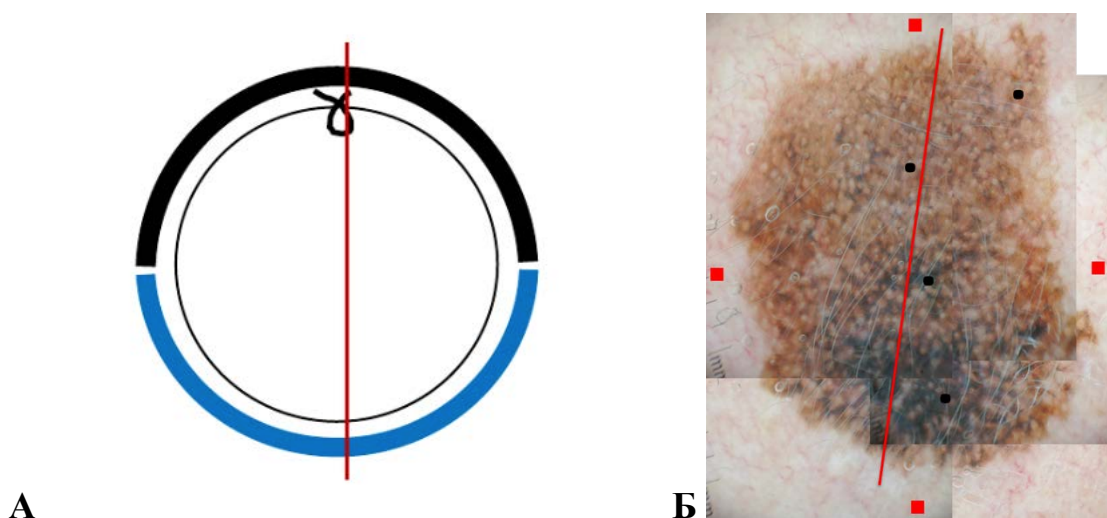


Рисунок 7 – Схематическое изображение маркировки гистологических срезов послеоперационного материала с новообразованием в центре (А) и дерматоскопическое изображение того же новообразования с нанесенными метками (Б)

Операционный материал подвергся фиксации в 10% формалине при температуре 37° С в течение 24 часов. Затем подвергся обезвоживанию в спиртах восходящей концентрации, начиная с 70° и до абсолютного. После помещения в ксилол подвергся заливке в парафин. Далее срезы толщиной в 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Для анализа гистологических препаратов применялась световая микроскопия с использованием аппаратуры Nikon Eclipse E400, окуляр 10х, объективы 5х, 10х, 20х, 40х. Патогоморфологический диагноз при оценке приготовленных гистологических препаратов принимали решением консенсуса из двух патогоморфологов (Г.А.С. и М.А.О.). Сомнительные случаи обсуждались с третьим патогоморфологом (О.Н.Ю.). Результаты патоморфологического исследования злокачественных новообразований кожи изложены согласно стандартам оформления протоколов Американской ассоциации патоморфологов и клинических рекомендаций Российской Федерации. Гистологические препараты описывались согласно разработанному протоколу патогоморфологического исследования и вносились в регистрационную карту участника исследования (Приложение В).

На проспективном этапе инцизионная и эксцизионная биопсии с последующим патоморфологическим исследованием были проведены у 98 пациентов со 122 плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи «серой» диагностической зоны. С каждого новообразования было приготовлено от 1 до 13 гистологических препаратов. Всего исследовано 503 гистологических препарата с новообразованиями кожи. Все гистологические препараты были оцифрованы методом сканирования.

Для создания электронного архива полученного материала задействовали цифровой автоматический сканер 3DHISTECH PANNORAMIC Midi (Венгрия) с увеличениями 43x и 86x, разрешением 0,087 мкм/пиксель, с программным обеспечением PANNORAMIC Scanner Software for Research (Венгрия). Для морфометрической обработки сканированных изображений использовалось приложение SlideViewer 2.7. Производилась цифровая фотофиксация гистологических препаратов на увеличениях 5x, 10x, 20x, 40x.

2.6. Методика анализа частоты встречаемости дерматоскопических признаков и признаков мультифотонной флуоресцентной томографии, чувствительности, специфичности, диагностической точности методов, согласованности ответов экспертов, расчета индекса обоснованных биопсий

Для формирования набора необходимых дерматоскопических и МФТ-признаков, позволяющих дифференцировать плоские пигментированные новообразования кожи головы и шеи, и последующей объективизации полученных результатов были проведен тест «слепого» распознавания дерматоскопических и МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.

В проведении теста «слепого» распознавания дерматоскопических и МФТ-изображений приняли участие 15 экспертов – врачи-дерматовенерологи, владеющие дерматоскопией, с опытом работы до 3 лет, от 3 до 5 лет, и более 5 лет, но не знакомых с методом МФТ.

Проведение теста осуществлялось в 2 этапа:

1. Обучающий этап.
2. Тесты «слепого» распознавания дерматоскопических, МФТ-изображений и их комбинации.

Во время обучающего этапа экспертов информировали и знакомили с обучающим набором дерматоскопических и МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи с описанием их дифференциально-диагностических признаков и параллельными гистологическими изображениями, которые не вошли в контрольный тест. Выбор дерматоскопических и МФТ дифференциально-диагностических критериев основывался на имеющихся в литературе данных. Обучающий этап был представлен в виде двух 15-минутных видео-лекций. На этом этапе обучающий материал включал дерматоскопические фотографии плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, полученных на ретроспективном этапе исследования, и МФТ-изображения проспективного этапа одной из точек исследования поверхности новообразований.

Для тестового этапа были подготовлены 3 выборки тестовых заданий из 122 клинических случаев проспективного этапа исследования. Первая и вторая выборка состояли из 63 дерматоскопических изображений и соответствующим им 63 сериям МФТ-изображений, полученных из второй точки исследования поверхности новообразования, соответственно. Третья выборка клинических кейсов была представлена 59 клиническими кейсами, содержащими дерматоскопические и соответствующие им МФТ-изображения, полученных из второй точки исследования поверхности новообразования. Дерматоскопические изображения для теста «слепого» распознавания отбирались с участием двух клиницистов, владеющих дерматоскопией с опытом более 5 лет, а МФТ-изображения – медицинскими биологами.

Тестовые задания включали:

- краткую клинико-anamnestическую информацию, которая включала данные о плоском пигментированном новообразовании кожи, расположенного в области

головы и шеи и характеризующегося медленным периферическим ростом, у пациента в возрасте старше 18 лет;

- дерматоскопическую фотографию всей площади новообразования;
- серию en-face МФТ-изображений второй точки сканирования поверхности новообразования, полученных с осевым интервалом 20 мкм на глубину 150 мкм в псевдоцветной палитре с количественным указанием рассчитанного мультифотонного индекса.

Все случаи исследовались на наличие или отсутствие дерматоскопических и МФТ-критериев и кодировались экспертами дихотомически (1 = присутствует, 0 = отсутствует) с заполнением разработанного дерматоскопического и МФТ-протоколов с указанием предположительного диагноза из предложенного списка (Приложение В). Каждым из 15 экспертов было проанализировано по 592 дерматоскопических изображения плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи и 122 серии en-face МФТ-изображений (всего 1 830).

Результаты проведенных тестов на трех выборках клинических кейсов определялись соотношением вариантов ответов: истинно положительных (TP), истинно отрицательных (TN), ложно положительных (FP), ложно отрицательных (FN) с последующей оценкой информативности и эффективности с применением критериев:

- чувствительности метода (вероятность положительного результата у лиц данным заболеванием) (высокая чувствительность свидетельствует о высокой эффективности метода, но сопровождается значительным числом ложно положительных результатов):

$$\text{чувствительность} = TP/TP+FN;$$

- специфичности метода (вероятность отрицательного результата у лиц без данного заболевания) (высокие показатели специфичности свидетельствуют о надежности метода):

$$\text{специфичность} = TN/TN+FP;$$

- диагностическая точность метода (отношение правильных результатов – положительных и отрицательных – ко всем полученным):

диагностическая точность = $TN+TP/TP+TN+FP+FN$.

Диагностическая ценность метода оценивалась по согласованности мнений специалистов разной компетентности с применением индекса каппа. Значения каппа < 0,00 свидетельствовали о плохом согласии, от 0,00 до 0,20 – о небольшом согласии, от 0,21 до 0,40 – об удовлетворительном согласии специалистов, от 0,41 до 0,60 – о среднем согласии, от 0,61 до 0,80 – о существенном согласии, от 0,81 до 1,00 – о почти прекрасном согласии.

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

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

На ретроспективном этапе использовались данные направляющего диагноза и соответствующее ему патологоанатомическое заключение, на проспективном этапе – ответы экспертов при оценке дерматоскопических и соответствующих им МФТ-изображений третьей тестовой выборки в графе «Предположительный клинический диагноз» и соответствующее этому клиническому случаю патологоанатомическое заключение (Рисунок 8).

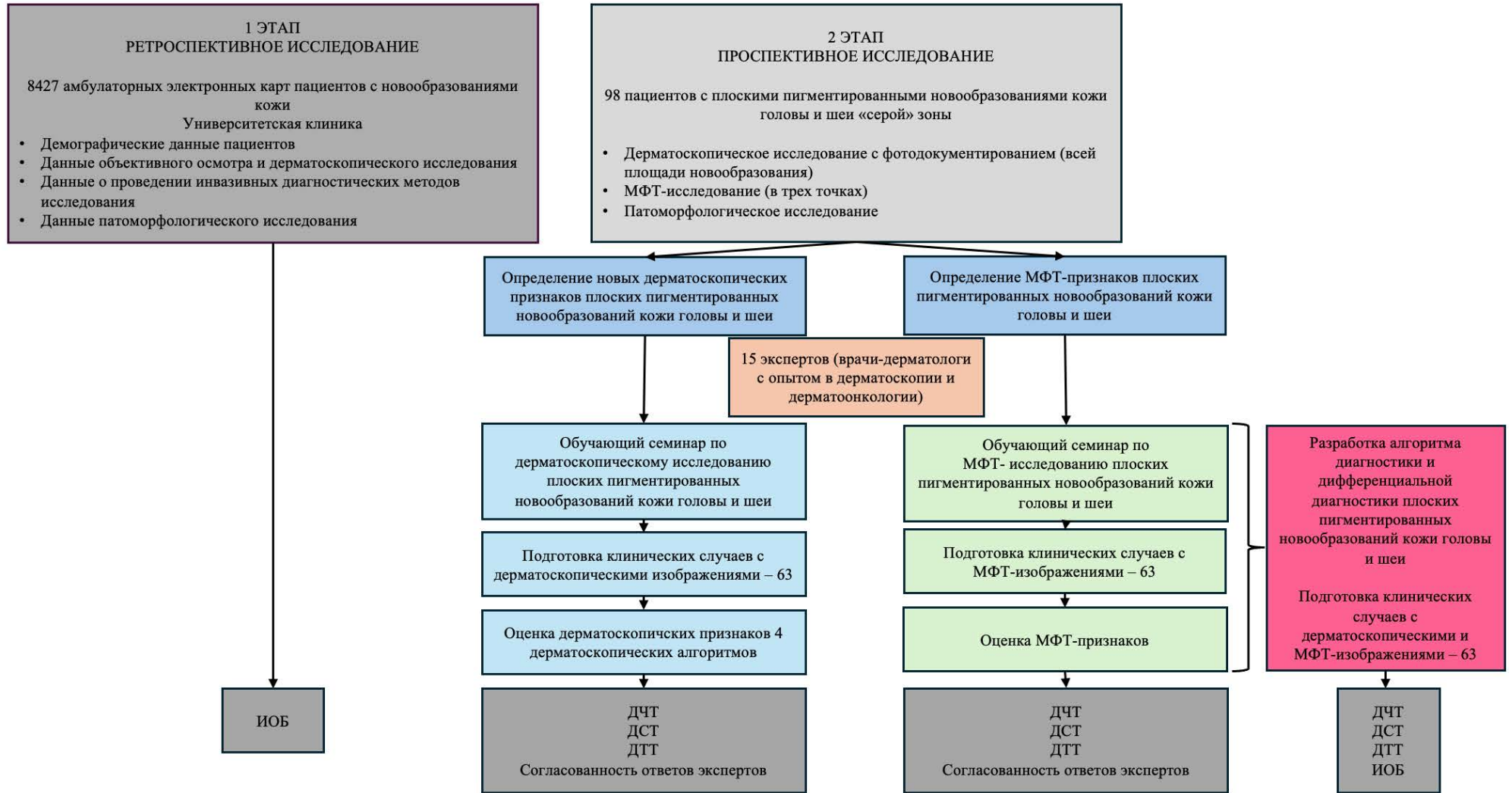


Рисунок 8 – Дизайн исследования

2.7. Статистический анализ

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 получения вероятности наблюдаемой разницы между исследуемыми выборками производился расчет средних значений в двух независимых выборках. Для обеих выборок были введены наблюдаемое среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, количество наблюдений в выборке. Рассчитывались объединенное стандартное отклонение и стандартная ошибка. Указывалось значение значимости (P-value) и 95% доверительный интервал разницы. 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. Уровень значимости, или P-значение, рассчитывалось с использованием t-критерия для параметрических данных ($p < 0,05$) и критерия Манна-Уитни для непараметрических данных ($p < 0,05$). 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.

Согласие между ответами экспертов по наличию МФТ-признаков злокачественных новообразований (межэкспертная надежность) оценивалось с помощью статистики Каппа Коэна с 95% ДИ.

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка корреляции клинического и морфологического диагноза плоских пигментированных новообразований кожи лица с использованием индекса обоснованных биопсий

3.1.1. Общая характеристика пациентов с новообразованиями кожи, включенных в исследование

Всего обратилось 8427 пациентов, из них 4879 женщин, 3548 мужчин с 9265 новообразованиями кожи. Всего пациентов в возрастной группе до 65 лет было 4741 (56,3%), старше 65 лет – 3686 (43,7%). Средний возраст мужчин 61 [26; 97] и женщин 59,5 [19; 93] (Таблица 6).

Таблица 6 – Демографические характеристики пациентов с новообразованиями кожи, обратившиеся в специализированный центр в период с 2018 по 2022 гг.

Характеристика		2018	2019	2020	2021	2022
		Количество, абс. число, %	Количество, абс. число, %	Количество, абс. число, %	Количество, абс. число, %	Количество, абс. число, %
Пол	женщины	845 (17,3%)	1165 (23,8%)	497 (10,2%)	1328 (27,3%)	1044 (21,4%)
	мужчины	703 (19,7%)	847 (23,9%)	382 (10,8%)	759 (21,4%)	857 (24,2%)
Возраст	18–65	821 (17,3%)	1106 (23,3%)	489 (10,3%)	1236 (26,1%)	1089 (23%)
	более 65	727 (19,7%)	906 (24,6%)	390 (10,6%)	851 (23,1%)	812 (22%)

Самостоятельное первичное обращение среди женщин встречалось в 60,8% случаев, по сравнению с мужчинами, которые в 2113 случаях (59,6%) были направлены врачами других медицинских учреждений (Таблица 7).

Таблица 7 – Порядок первичного обращения мужчин и женщин на клинические базы кафедр кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России в период с 2018 по 2022 гг.

Пол	Самостоятельное обращение	Направлен из другого медицинского учреждения
Мужчины	1435 (40,4%)	2113 (59,6%)
Женщины	2965 (60,8%)	1914 (39,2%)

К повторному обращению женщины прибегали чаще, чем мужчины, в 1 513 случаях (31%) и 603 случаях (17%) соответственно. Из 1513 случаев повторного обращения в 21% женщины обращались по поводу другого диагноза.

Пациенты имели следующие фототипы: среди женщин с I фототипом было 1706 (35%), со II – 2190 (45%), с III – 967 (19%), с IV – 16 (1%); среди мужчин с I фототипом было 1211 (3%), со II – 1743 (49%), с III – 573 (16%), с IV – 21 (1%). Преобладающими представителями, как среди женщин, так и среди мужчин, были пациенты со светлыми фототипами – I и II ($p=0,35$). Среди пациентов, включенных в исследование, не было ни одного пациента с фототипом V и VI (Рисунок 9).

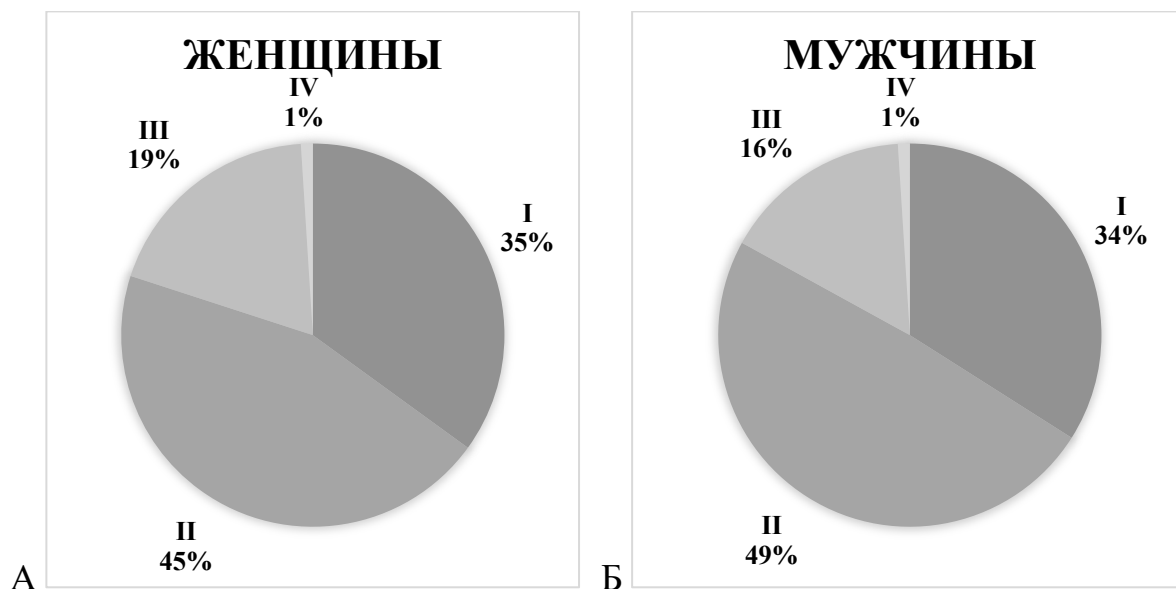


Рисунок 9 – Процент женщин (А) и мужчин (Б) с различными фототипами, включенных в исследование

В клинической практике важным аспектом объективного осмотра пациентов с новообразованиями является их локализация. Это в свою очередь в эстетически

важных зонах, например, области головы и шеи, особенно среди женщин, определяет тактику ведения с приоритетным выбором динамического наблюдения, необходимость проведения инвазивных диагностических процедур и их объем, и метод терапевтического воздействия при необходимости. В нашем исследовании из 9265 новообразований кожи у мужчин было 3963, у женщин – 5302. Частота встречаемости новообразований кожи на разных анатомических локализациях (голова/шея и туловище/конечности) статистически не различалась между мужчинами и женщинами ($p=0,68$). В 35% и в 37% случаев новообразования локализовались в области головы и шеи как у мужчин, так и у женщин соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота локализации новообразований кожи в области головы/шеи и туловища/конечностей у мужчин и женщин

Характеристика	Мужчины Количество, абс. число, %	Женщины Количество, абс. число, %	p
Локализация			
Область головы и шеи	1387 (35%)	1961 (37%)	0,68
Другая (туловище, конечности)	2576 (65%)	3341 (63%)	

У 3703 пациентов выполнено 3818 биопсий, из которых 2424 были инцизионные, 1394 – эксцизионные. Количество проведенных биопсий за исследуемый период различалось незначительно, кроме 2020 года: 714 – в 2018 г., 930 – в 2019 г., 439 – в 2020 г., 959 – в 2021 г., 776 – в 2022 г. Соотношение эксцизионных биопсий к инцизионным в заданный временной период не различалось ($p=0,63$) (Таблица 9).

Структура исследуемого патогоанатомического архива представлена в Таблицах 10 и 11. Согласно полученным данным, количество биопсий немеланоцитарных новообразований превалирует над всей группой меланоцитарных новообразований и составляет 2355 и 1463 соответственно (Таблицы 10, 11).

Таблица 9 – Данные о проведении биопсии в электронных архивных данных в период с 2018 по 2022 гг.

Года	2018	2019	2020	2021	2022	p
Общее количество биопсий, абс. число, %	714	930	439	959	776	0,63
Инцизионные биопсии	423 (17,5%)	588 (24,3%)	297 (12,3%)	602 (24,8%)	514 (21,1%)	
Эксцизионные биопсии	291 (20,9%)	342 (24,5%)	142 (10,2%)	357 (25,6%)	262 (18,8%)	
Соотношение эксцизионных биопсий к инцизионным	0,68	0,58	0,47	0,59	0,51	

Таблица 10 – Структура нозологических форм меланоцитарных новообразований кожи, количество пациентов и количество биопсий в электронных архивных данных

Общее количество биопсий, абс. число	N=1463
Меланоцитарные доброкачественные новообразования	
Общее количество пациентов с диагнозом, абс. число:	N=1112
Общее количество новообразований, абс. число	N=1189
1. Невус пограничный	62
2. простое лентиго	34
3. неvus смешанный	183
4. неvus внутридермальный	453
5. неvus диспластический	342
6. неvus спиллус	1
7. неvus рецидивирующий	6
8. неvus Спитц	35
9. неvus Рида	27
10. неvus акральный	5
11. неvus генитальный	2
12. неvus голубой	30
13. неvus врожденный	6
14. неvus глубокий пенетрирующий	2
15. пролиферативный узел на врожденном неvusе	1
Меланоцитарные злокачественные новообразования	
Общее количество пациентов с диагнозом, абс. число:	N=272
Общее количество новообразований, абс. число	N=274
16. меланома <i>in situ</i>	23
17. лентиго меланома	64
18. спитцoidная меланома	11
19. акральная меланома	1
20. узловая меланома	39
21. невоидная меланома	8
22. поверхностно распространяющаяся меланома	128

Таблица 11 – Структура нозологических форм немеланоцитарных новообразований кожи, количество пациентов и количество биопсий в электронных архивных данных

Общее количество биопсий, абс. число	N=2355
Немеланоцитарные доброкачественные новообразования	
Общее количество пациентов с диагнозом, абс. число:	N=765
Общее количество новообразований, абс. число	N=790
1. актиническое лентиго	110
2. себорейный кератоз	347
3. лихеноидный кератоз	135
4. светлоклеточная акантома	7
5. актинический кератоз, пигментированная форма	127
6. гидроцистома	9
7. гидроаденома	1
8. сиринома	1
9. порома	2
10. цилиндрома	4
11. спираденоцилиндрома	2
12. трихобластома	3
13. трихоэпителиома	7
14. трихолеммальная киста	1
15. трихолеммома	2
16. пиломатрикома	1
17. сириngoцистаденома	4
18. трихофолликулема	2
19. невус сальных желез	3
20. себоцейная аденома	3
21. дерматофиброма	11
22. гемангиома	3
23. нейрофиброма	5
Немеланоцитарные злокачественные новообразования	
Общее количество пациентов с диагнозом, абс. число:	N=1554
Общее количество новообразований, абс. число	N=1565
24. базальноклеточный рак, узловая форма	641
25. базальноклеточный рак, поверхностная форма	368
26. базальноклеточный рак, микронодулярная форма	81
27. базальноклеточный рак, инфильтративная форма	147
28. базальноклеточный рак, склерозирующая форма	1
29. базальноклеточный рак, базосквамозная форма	15
30. базальноклеточный рак с аднексальной дифференцировкой	6
31. базальноклеточный рак, фиброэпителиальный тип	1
32. плоскоклеточный рак <i>in situ</i> , или болезнь Боуэна	50
33. кератоакантома	85
34. инвазивный плоскоклеточный рак	164
35. экстрамаммарный рак Педжета	1
36. выбухающая дерматофибросаркома	4
37. шваннома	1

3.1.2. Характеристика пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи, включенных в исследование

Большая часть пациентов, самостоятельно обращающихся в специализированные учреждения для диагностики и лечения новообразований кожи, имеют жалобы не только на субъективные ощущения в области новообразования, но и объективные, в частности, на объемные новообразования. Подобная форма обычно встречается среди доброкачественных, не представляющих опасность, новообразований или уже инвазивных прогностически неблагоприятных опухолей кожи. Последние случаи являются ярким примером поздней диагностики. Ранние формы злокачественных опухолей кожи как меланоцитарного, так и немеланоцитарного генеза при адекватно подобранном лечении имеющие 95% общей выживаемости представлены первичным морфологическим элементом – пятном [46]. Подобные новообразования не привлекают внимание их обладателей, и лишь специалисты с особым вниманием и настороженностью проводят дифференциальную диагностику.

В этом исследовании среди всех патоморфологически верифицированных новообразований кожи на основании данных объективного статуса были выявлены те, которые характеризовались первичным морфологическим элементом – плоским пигментированным пятном. Общее число их составило 1300, что соответствует 34% от всех новообразований, с жалобами на которые обратились пациенты.

Согласно критериям включения были проанализированы данные о 1280 пациентах с плоскими пигментированными новообразованиями кожи. Количество женщин в возрасте до 65 лет с плоскими пигментированными новообразованиями кожи статистически превалирует (Таблица 12). В области головы и шеи в группе женщин количество плоских пигментированных новообразований кожи было 422 (60,1%), по сравнению с мужчинами ($p=0,4$). Средний возраст женщин с плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи составил 51 год [43;57].

Таблица 12 – Демографические характеристики пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи

Характеристика	Количество новообразований, абс. число	Количество плоских пигментированных новообразований, абс. число	p
Пол			
Всего пациентов	3703	1280	0,07
женщины	2258 (60,9%)	711 (55,6%)	
мужчины	1445 (39,1%)	569 (44,4%)	
Возраст, годы			
0–65	2207 (59,6%)	731 (57,1%)	0,05
более 65	1496 (40,4%)	549 (42,9%)	
Локализация, абс. число			
Всего новообразований	3818	1300	0,45
Область головы и шеи	1807 (47,3%)	702 (54%)	
Другая (туловище, конечности)	2011 (52,7%)	598 (46%)	

Плоские пигментированные новообразования кожи диаметром более 1 см располагались на лице в 385 (54,8%) случаев, что статистически чаще, чем на туловище ($p=0,07$) (Таблица 13).

Таблица 13 – Данные о проведении диаметре новообразований кожи различных локализаций

Локализация	Плоские пигментированные новообразования, абс. число и %	
	Менее 1 см	Более 1 см
Область головы и шеи	317 (45,1%)	385 (54,8%)
Другая (туловище, конечности)	491 (82,1%)	107 (17,9%)

Среди всех анатомических зон области головы и шеи плоские пигментированные новообразования диаметром более 1 см чаще были представлены в скуловой области в 20,8% случаев, в инфраорбитальной области – 19,7%, в височной области – 18,4%, на коже лба – 18,1%, в области носа – 16,6%, что статистически чаще, чем в других зонах ($p<0,05$). В остальных локализациях статистически чаще встречались плоские пигментированные новообразования кожи диаметром менее 1 см ($p<0,05$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Анатомические зоны головы и шеи, на которых располагались плоские пигментированные новообразования кожи в зависимости от диаметра

Анатомические зоны головы и шеи	Плоские пигментированные новообразования, абс. число и %		p
	Менее 1 см	Более 1 см	
Периорбитальная область	16 (5,1%)	4 (1,1%)	0,00024
Область носа	32 (10,1%)	64 (16,6%)	0,042
Область верхней губы	11 (3,5%)	1 (0,3%)	0,054
Область нижней губы	12 (3,8%)	3 (0,8%)	0,049
Подбородочная область	20 (6,3%)	2 (0,5%)	0,0067
Лобная область	34 (10,7%)	70 (18,1%)	0,019
Височная область	40 (12,6%)	71 (18,4%)	0,027
Скуловая область	47 (14,8%)	80 (20,8%)	0,023
Инфраорбитальная область	42 (13,2%)	76 (19,7%)	0,036
Нижнечелюстной треугольник	18 (5,7%)	5 (1,3%)	0,057
Область скальпа	27 (8,5%)	6 (1,6%)	0,055
Околоушно-жевательная область	18 (5,7%)	3 (0,8%)	0,0065
ВСЕГО	317	385	

Среди плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи инцизионные биопсии преимущественно были выполнены у пациентов с новообразованиями диаметром более 1 см (Таблица 15).

Таблица 15 – Данные о проведении биопсии новообразований кожи различных локализаций

Локализация	Инцизионная биопсия		Эксцизионная биопсия	
	Диаметр новообразования			
	Менее 1 см	Более 1 см	Менее 1 см	Более 1 см
Область головы и шеи	98	312	106	186
Другая (туловище, конечности)	157	124	178	139

Всего плоских пигментированных доброкачественных меланоцитарных новообразований в области головы и шеи было 169, в области туловища и конечностей 393, что статистически различалось ($p=0,022$). Доброкачественные меланоцитарные новообразования в виде плоского пигментированного пятна в области головы и шеи были представлены диспластическим невусом, смешанным невусом, простым лентиго, реже пограничным невусом, соответственно. При этом количество диспластических и смешанных невусов превалировало на коже

туловища ($p=0,044$ и $p=0,023$ соответственно) (Таблица 16). Однако, на лице у взрослых в виде плоского пигментированного пятна не встречались невусы Рида/Спитц, голубой невус, в то время как на туловище – простое лентиго.

Таблица 16 – Структура нозологических форм плоских пигментированных доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи, количество пациентов в электронных архивных данных

Нозологическая форма	Всего новообразований	Плоские пигментированные новообразования			p
		Всего	Область головы и шеи	Область туловища и конечностей	
Невус пограничный	62	62	11	51	0,17
Простое лентиго	34	34	34	0	-
Невус смешанный	183	153	54	99	0,023
Невус внутридермальный	453	0	0	0	-
Невус диспластический	342	311	69	242	0,044
Невус спиллус	1	0	0	0	-
Невус рецидивирующий	6	0	0	0	-
Невус Спитц	35	0	0	0	-
Невус Рида	27	0	0	0	-
Невус акральный	5	0	0	0	-
Невус генитальный	2	0	0	0	-
Невус голубой	30	0	0	0	-
Невус врожденный	6	2	1	1	-
Невус глубокий пенетрирующий	2	0	0	0	-
Пролиферативный узел на врожденном невусе	1	0	0	0	-
ВСЕГО новообразований	1189	562	169	393	0,022
ВСЕГО пациентов	1112	562	169	393	

Причем диспластические невусы с разной степенью атипии статистически чаще встречались в области туловища и конечностей ($p=0,04$). Процентное соотношение количества случаев диспластических невусов с высокой и низкой степенью атипии не различалось во всех анатомических областях и составляло для области головы и шеи высокой степени атипии 50,7%, низкой – 49,3%, для области туловища и конечностей – 48,3% и 51,7% соответственно (Таблица 17).

Таблица 17 – Структура патоморфологических особенностей невусов в зависимости от локализации

Локализация	Патоморфологический диагноз		p
	Диспластический невус, код МКБ-10 D22		
	Количество, %		
	LG	HG	
Область головы и шеи	35 (50,7%)	34 (49,3%)	0,04
Другая (туловище, конечности)	117 (48,3%)	125 (51,7%)	

Примечание: LG – low grade dysplasia, низкая степень дисплазии, HG – high grade dysplasia, высокая степень дисплазии

Диаметром более 1 см чаще характеризовалось простое лентиго в области головы и шеи (Таблица 18). Все 11 случаев пограничных невусов были диаметром менее 1 см, а 1 случай врожденного – более 1 см в диаметре.

Таблица 18 – Диаметр плоских пигментированных доброкачественных меланоцитарных новообразований в области в зависимости от локализации

Локализация	Диспластический невус		Простое лентиго		Смешанный невус	
	< 1см	> 1см	< 1см	> 1см	< 1см	> 1см
Область головы и шеи	62 (89,8%)	7 (10,2%)	7 (20,6%)	27 (79,4%)	51 (94,4%)	3 (5,6%)
Другая (туловище, конечности)	231 (95,6%)	11 (4,4%)	0	0	89 (89,9%)	10 (10,1%)

Всего плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразований кожи в области головы и шеи было 94, в области туловища и конечностей – 26, что статистически не различалось ($p=0,089$). Злокачественные меланоцитарные новообразования в виде плоского пигментированного пятна в области головы и шеи были представлены меланомой *in situ*, лентиго меланомой, поверхностно распространяющейся меланомой. При этом меланома *in situ* и лентиго меланома встречались статистически чаще в области головы и шеи в отличие от других локализаций ($p=0,037$ и $p=0,046$ соответственно) (Таблица 19).

Таблица 19 – Структура нозологических форм плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразований кожи, количество пациентов в электронных архивных данных

Нозологическая форма	Всего новообразований	Плоские пигментированные новообразования			p
		Всего	Область головы и шеи	Область туловища и конечностей	
Меланома <i>in situ</i>	23	23	21	2	0,037
Лентиго меланома	64	59	55	4	0,046
Спитцоидная меланома	11	0	0	0	-
Акрально-лентигозная меланома	1	0	0	0	-
Узловая меланома	39	0	0	0	-
Невоидная меланома	8	0	0	0	-
Поверхностно-распространяющаяся меланома	128	42	20	22	0,68
ВСЕГО новообразований	274	124	96	28	0,049
ВСЕГО пациентов	272	124	96	28	0,046

В области головы и шеи не было зарегистрировано ни одного случая морфологических типов MELTUMP/SAMPUS/THIMUMP, в отличие от области туловища и конечностей (5 случаев).

Медиана толщины меланомы по Бреслоу в области головы и шеи была статистически меньше, чем в области туловища и конечностей и составила 0,4 и 0,74 соответственно ($p=0,002$). В области головы и шеи количество меланом с уровнем инвазии по Кларку I было статистически больше, чем в области туловища ($p=0,0014$). Меланомы в виде плоского пигментированного пятна со II уровнем по Кларку также статистически чаще встречались в области головы и шеи ($p=0,033$), а с III уровнем по Кларку в области головы и шеи не встречались. Микроизъязвление встречалось только при меланомах в области туловища и конечностей в 12 случаях (9,7%) (Таблица 20).

Таблица 20 – Структура нозологических форм плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразований кожи, количество пациентов и патоморфологические особенности в электронных архивных данных

Анатомическая локализация		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%)	-

В области головы и шеи из плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразований кожи диаметром более 1 см встречались меланома *in situ* и лентиго меланома (Таблица 21).

Таблица 21 – Диаметр плоских пигментированных доброкачественных немеланоцитарных новообразований в зависимости от локализации

Локализация	Меланома <i>in situ</i>		Лентиго меланома		Поверхностно распространяющаяся меланома	
	< 1см	> 1см	< 1см	> 1см	< 1см	> 1см
Область головы и шеи	3 (14,3%)	18 (85,7%)	12 (21,8%)	43 (78,2%)	11 (55%)	9 (45%)
Другая (туловище, конечности)	2 (100%)	0	2 (50%)	2 (50%)	19 (86,4%)	3 (13,6%)

Всего плоских пигментированных доброкачественных немеланоцитарных новообразований в области головы и шеи было 373, в области туловища и конечностей – 73, что статистически различалось ($p=0,027$). Доброкачественные немеланоцитарные новообразования в виде плоского пигментированного пятна, такие как актиническое лентиго, лихеноидный кератоз и актинический кератоз, статистически чаще встречались и в области головы и шеи ($p=0,034$, $p=0,045$ и $p=0,006$ соответственно) (Таблица 22). Ни одно доброкачественное придатковое новообразование в виде плоского пигментированного пятна не встречалось ни в

одной локализации, так же, как и доброкачественные опухоли соединительной ткани.

Таблица 22 – Структура нозологических форм плоских пигментированных доброкачественных немеланоцитарных новообразований кожи, количество пациентов в электронных архивных данных

Нозологическая форма	Всего новообразований	Плоские пигментированные новообразования			p
		Всего	Область головы и шеи	Область туловища и конечностей	
Актиническое лентиго	110	110	99	11	0,034
Себорейный кератоз	347	89	57	32	0,66
Лихеноидный кератоз	135	135	112	23	0,045
Светлоклеточная акантома	7	0	0	0	-
Актинический кератоз, пигментированная форма	127	112	105	7	0,006
Гидроцистома	9	0	0	0	-
Гидроаденома	1	0	0	0	-
Сирингома	1	0	0	0	-
Порома	2	0	0	0	-
Цилиндрома	4	0	0	0	-
Спираденоцилиндрома	2	0	0	0	-
Трихобластома	3	0	0	0	-
Трихоэпителиома	7	0	0	0	-
Трихолеммальная киста	1	0	0	0	-
Трихолеммома	2	0	0	0	-
Пиломатрикома	1	0	0	0	-
Сирингоцистаденома	4	0	0	0	-
Трихофолликулема	2	0	0	0	-
Невус сальных желез	3	0	0	0	-
Себоцейная аденома	3	0	0	0	-
Дерматофиброма	11	0	0	0	-
Гемангиома	3	0	0	0	-
Нейрофиброма	5	0	0	0	-
ВСЕГО новообразований	790	446	373	73	0,027
ВСЕГО пациентов	765	434	361	73	0,041

Диаметром более 1 см характеризовались все доброкачественные немеланоцитарные новообразования кожи лица в области головы и шеи (Таблица 23).

Таблица 23 – Диаметр плоских пигментированных доброкачественных немеланоцитарных новообразований в зависимости от локализации

Локализация	Себорейная кератома /актиническое лентиго		Лихеноидный кератоз		Актинический кератоз, пигментированная форма	
	< 1см	> 1см	< 1см	> 1см	< 1см	> 1см
Область головы и шеи	37 (23,7%)	119 (76,3%)	42 (37,5%)	70 (62,5%)	36 (34,3%)	69 (65,7%)
Другая (туловище, конечности)	24 (55,8%)	19 (44,2%)	9 (39,1%)	14 (60,9%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)

Всего плоских пигментированных злокачественных немеланоцитарных новообразований в области головы и шеи было 64, в области туловища и конечностей – 104, что статистически не различалось ($p=0,3$). Злокачественные немеланоцитарные новообразования в виде плоского пигментированного пятна в области головы и шеи были представлены пигментированными формами поверхностного базальноклеточного рака и плоскоклеточного рака *in situ*. Однако, болезнь Боуэна статистически чаще была представлена в области головы и шеи ($p=0,041$) по сравнению с областью туловища и конечностей (Таблица 24). Ни одно злокачественное придатковое новообразование в виде плоского пигментированного пятна не встречалось ни в одной локализации, так же как и злокачественные опухоли соединительной ткани.

Таблица 24 – Структура нозологических форм плоских пигментированных злокачественных немеланоцитарных новообразований кожи, количество пациентов в электронных архивных данных

Нозологическая форма	Всего новообразований	Плоские пигментированные новообразования			p
		Всего	Область головы и шеи	Область туловища и конечностей	
Базальноклеточный рак, узловая форма	641	0	0	0	-
Базальноклеточный рак, поверхностная форма	368	145	47	98	0,5
Базальноклеточный рак, микронодулярная форма	81	0	0	0	-
Базальноклеточный рак, инфильтративная форма	147	0	0	0	-

Продолжение Таблицы 24

Нозологическая форма	Всего новообразований	Плоские пигментированные новообразования			p
		Всего	Область головы и шеи	Область туловища и конечностей	
Базальноклеточный рак, склерозирующая форма, или тип морфеа	1	0	0	0	-
Базальноклеточный рак, базосквамозная форма	15	0	0	0	-
Базальноклеточный рак с аднексальной дифференцировкой	6	0	0	0	-
Базальноклеточный рак, фиброэпителиальный тип	1	0	0	0	-
Плоскоклеточный рак <i>in situ</i> , или болезнь Боуэна	50	23	17	6	0,041
Кератоакантома	85	0	0	0	-
Инвазивный плоскоклеточный рак	164	0	0	0	-
Экстрамаммарный рак Педжета	1	0	0	0	-
Выбухающая дерматофибросаркома	4	0	0	0	-
Шваннома	1	0	0	0	-
ВСЕГО новообразований	1565	168	64	104	0,3
ВСЕГО пациентов	1554	161	64	97	-

Диаметр злокачественных немеланоцитарных новообразований кожи в области головы и шеи и туловища и конечностей статистически не различался и был не более 1 см (Таблица 25).

Таблица 25 – Диаметр плоских пигментированных злокачественных немеланоцитарных новообразований в зависимости от локализации

Локализация	Базальноклеточный рак, поверхностная форма		Плоскоклеточный рак <i>in situ</i> , или болезнь Боуэна	
	< 1см	> 1см	< 1см	> 1см
Область головы и шеи	34 (72,3%)	13 (27,7%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)
Другая (туловище, конечности)	56 (57,1%)	42 (42,9%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)

Плоские пигментированные немеланоцитарные новообразования кожи диаметром более 1 см в области головы и шеи превалируют над группой меланоцитарных новообразований и составляют 277 случаев (72%), но большая часть этих случаев выпадает на долю доброкачественных новообразований ($p=0,03$) (Таблица 26). Все группы плоских пигментированных новообразований кожи диаметром более 1 см равнозначно располагаются в следующих анатомических зонах области головы и шеи: в скуловой области – 81 случай (21%), в инфраорбитальной области – 76 (20%), в височной области – 71 (18%), в области лба – 70 (18%), области носа – 64 (17%). В области носа и лба статистически чаще встречаются доброкачественные немеланоцитарные новообразования ($p=0,0062$). Однако, в этих же областях также встречались все меланоцитарные: доброкачественные – в 9 случаях (14%) и в 9 случаях (13%), злокачественные – в 12 случаях (19%) и в 10 случаях (14%) соответственно. В височной, скуловой и инфраорбитальной областях статистически чаще встречались злокачественные меланоцитарные и доброкачественные немеланоцитарные плоские пигментированные новообразования диаметром более 1 см ($p=0,02$ и $p=0,025$ соответственно) (Таблица 26).

Таблица 26 – Анатомические зоны головы и шеи, на которых располагались плоские пигментированные новообразования кожи диаметром более 1 см

Анатомические зоны головы и шеи	Плоские пигментированные новообразования диаметром более 1 см, абс. число и %				
	ВСЕГО плоских пигментированных новообразований	Доброкачественные меланоцитарные	Злокачественные меланоцитарные	Доброкачественные немеланоцитарные	Злокачественные немеланоцитарные
Периорбитальная область	4	0	0	0	4 (100%)
Область носа	64	9 (14%)	12 (19%)	43 (67%)	0
Область верхней губы	1	0	0	0	1 (100%)
Область нижней губы	3	0	0	0	3 (100%)
Область подбородка	2	1 (50%)	0	1 (50%)	0
Лоб	70	9 (13%)	10 (14%)	48 (69%)	3 (4%)
Височная область	71	7 (10%)	15 (21%)	47 (66%)	2 (3%)

Продолжение Таблицы 26

Анатомические зоны головы и шеи	Плоские пигментированные новообразования диаметром более 1 см, абс. число и %				
	ВСЕГО плоских пигментированных новообразований	Доброкачественные меланоцитарные	Злокачественные меланоцитарные	Доброкачественные немеланоцитарные	Злокачественные немеланоцитарные
Скуловая область	80	7 (9%)	17 (21%)	55 (69%)	1 (1%)
Инфраорбитальная область	76	5 (7%)	15 (20%)	54 (71%)	2 (2%)
Нижнечелюстная область	5	0	0	5 (100%)	0
Область скальпа	6	0	0	4 (67%)	2 (33%)
Аурикулярная область	3	0	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
ВСЕГО	385	38 (10%)	70 (18%)	258 (67%)	19 (5%)

3.1.3. Индекс обоснованных биопсий в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи

Согласно критериям включения в исследование, все пациенты с плоскими пигментированными новообразованиями кожи были разделены на 2 группы в зависимости от направляющего клинического диагноза:

1. подозрительное на злокачественное новообразование кожи и кодом по МКБ-10 Z-03.1 и/или злокачественное новообразование кожи и кодами по МКБ-10 C43, C44;
2. доброкачественное новообразование кожи и кодами по МКБ-10 D22, D23, L57, L82.

В первую группу относились все 702 плоских пигментированных новообразования кожи области головы и шеи, причем направляющие диагнозы имели коды МКБ-10 Z03.1 в 643 случаях (92%) и C43 в 59 случаях (8%). В 557 случаях направляющих диагнозов с кодом МКБ-10 Z03.1 было указано подозрение на меланому, в 86 – на немеланомный рак кожи. Из 598 плоских пигментированных новообразований кожи области туловища и конечностей к первой группе были отнесены 13 случаев (2,2%) с кодами по МКБ-10 Z03.1, 72 случая (12%) – с кодом C43 и 100 случаев (16,7%) – кодом C44; в направляющем диагнозе с кодом

МКБ-10 Z03.1 было указано подозрение на злокачественное новообразование: в 5 случаях на меланому, в 8 случаях – на немеланомный рак кожи.

Во вторую группу вошли из 598 плоских пигментированных новообразований кожи области туловища и конечностей с кодами по МКБ-10 D22 (349 случаев, 58,4%), D23 (31 случай, 5,2%), L82 (27 случаев, 4,5%), L57 (6 случаев, 1%).

В первой группе все 702 плоских пигментированных новообразования кожи области головы и шеи имели направляющий диагноз с подозрением на злокачественные опухоли кожи, из них подтвердилось злокачественное новообразование кожи в 160 случаях (22,8%). Среди подтвержденных 96 – меланома, 64 – немеланомный рак кожи (47 – поверхностная форма базальноклеточного рака, 17 – плоскоклеточный рак *in situ*, или болезнь Боуэна). Таким образом, общий индекс обоснованных биопсий для всех злокачественных новообразований кожи области головы и шеи составил 4,4 отн. ед., для области туловища и конечностей – 1,4 отн. ед. (Таблица 27). 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 27).

Таблица 27 – 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

Направляющие клинические диагнозы с подозрением на злокачественные новообразования среди плоских пигментированных новообразований области головы и шеи не подтвердились в 542 случаях (77%). При направляющем диагнозе с подозрением на меланому среди патоморфологических диагнозов

доброкачественных новообразований были следующие: из немеланоцитарных актинический кератоз – 105, лихеноидный кератоз – 90, актиническое лентиго – 99, себорейный кератоз – 57, из меланоцитарных диспластический невус – 69, смешанный невус – 54, простое лентиго – 34, пограничный невус – 11, врожденный невус – 1; среди злокачественных – 13 случаев поверхностных форм базальноклеточного рака и 9 случаев плоскоклеточного рака *in situ* (Рисунок 10).

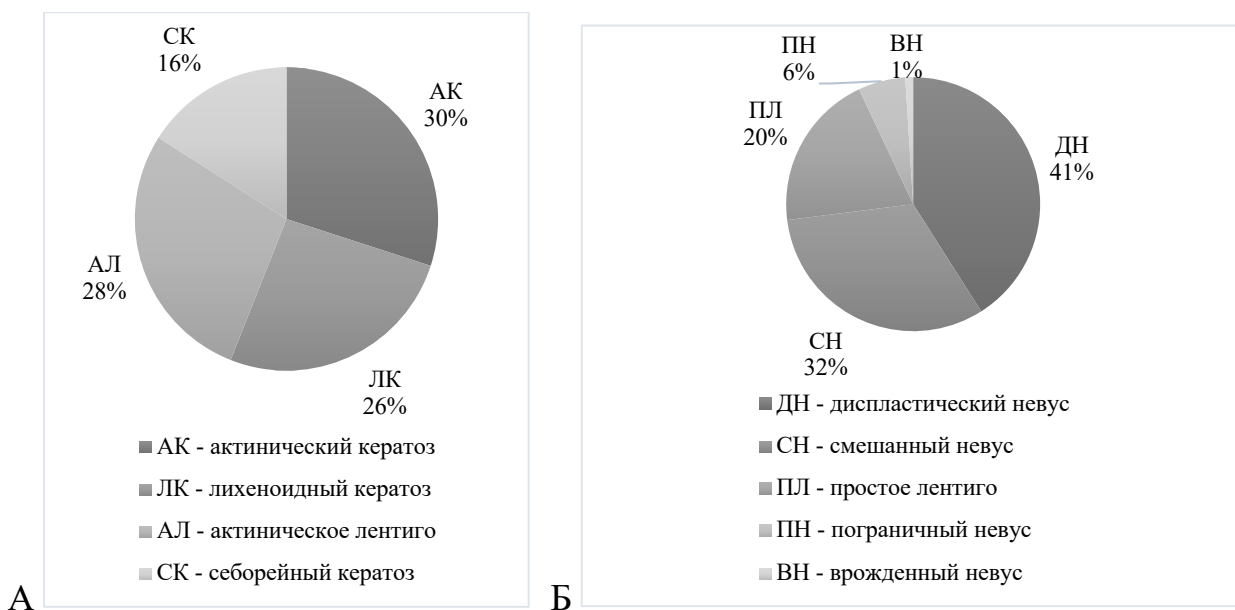


Рисунок 10 – Патоморфологические диагнозы немеланоцитарных (А) и меланоцитарных (Б) плоских пигментированных новообразований кожи области лица и шеи, которые были направлены на биопсию с клиническим диагнозом подозрительного в отношении злокачественного новообразования

Таким образом, наши результаты демонстрируют, что средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 65 лет. Преобладающими среди пациентов оказались женщины. Женщины чаще, чем мужчины, самостоятельно обращались за медицинской помощью с жалобами на новообразования кожи. Посещение ими специализированного центра не ограничивалось только первичным приемом. Женщины чаще, чем мужчины, обращались повторно по другим заболеваниям. Возможно, это объясняется более внимательным отношением к своему здоровью, появлением новых новообразований и изменением уже существующих на коже.

Преобладающими фототипами пациентов оказались светлые фототипы – I и II – как среди мужчин, так и среди женщин. Повышенная чувствительность к ультрафиолетовому излучению пациентов светлых фототипов определяет появление признаков фотоповреждения, включая новые новообразования кожи, особенно на открытых и выступающих частях тела. По нашим данным, больше трети новообразований располагалась на коже в области головы и шеи. При этом частота встречаемости новообразований кожи на разных анатомических локализациях (голова/шея и туловище/конечности) статистически не различалась между мужчинами и женщинами. Необходимо отметить, что в процессе анализа результатов объективного осмотра пациентов Центра, выяснилось, что 25% новообразований представлено пигментированным пятном. Данный первичный морфологический элемент описан не только для доброкачественных новообразований кожи, таких как простое лентиго, актиническое лентиго, лихеноидный кератоз, актинический кератоз, но и злокачественных – меланома, базальноклеточный и плоскоклеточный рак. Важным моментом является, что пятном обычно представлены меланома *in situ* или тонкие инвазивные меланомы до 0,75 мм, такие как лентиго меланома или поверхностно распространяющаяся, поверхностная форма базальноклеточного рака и болезнь Боуэна. Наше исследование демонстрирует, что в области головы и шеи толщина меланомы по Бреслоу в области головы и шеи была статистически меньше и медиана составила 0,4 мм, а количество меланом с уровнем инвазии по Кларку I, то есть *in situ*, или по типу злокачественное лентиго, было статистически больше. Из морфологических типов тонких инвазивных форм меланомы в области головы и шеи была представлена лентиго меланома. Плоские пигментированные меланомы с III уровнем инвазии по Кларку и микроизъязвлением в области головы и шеи не встречались. Отдельного обсуждения требуют редкие морфологические формы меланоцитарных новообразований «серой» зоны, к которым относятся MELTUMP/SAMPUS/THIMUMP. В нашем исследовании они встречались у пациентов только в области туловища и конечностей. Однако, их количество было незначительно для статистической оценки их встречаемости в области головы и

шеи. В нашем исследовании подобные морфологические типы в области головы и шеи не были зарегистрированы ни в одном случае. Из злокачественных немеланоцитарных новообразований области головы и шеи, которые характеризовались плоским пигментированным пятном, были пигментированная форма инфильтративного базальноклеточного и базосквамозного рака. Очень важно отметить, что эти морфологические формы базальноклеточного рака, особенно при их расположении на лице, относятся к группе высокого риска рецидивирования и соответственно требуют точной диагностики и выбора правильной терапевтической тактики. Другие формы немеланомного рака кожи, которые клинически были представлены пигментированным пятном, такие как пигментированные форма поверхностного базальноклеточного рака и плоскоклеточного рака *in situ*, одинаково встречались и в области головы и шеи, и в области туловища и конечностей. Ни одно злокачественное придатковое новообразование в виде плоского пигментированного пятна не встречалось ни в одной локализации, так же как и злокачественные опухоли соединительной ткани.

В области головы и шеи плоские пигментированные доброкачественные немеланоцитарные новообразования встречались чаще, чем в области туловища и конечностей. Видимо, важную роль в этом играет пигментированная форма актинического кератоза, который встречался только в области головы и шеи. При этом остальные плоские пигментированные новообразования, такие как себорейный кератоз, актиническое лентиго и лихеноидный кератоз, одинаково были представлены и в области головы и шеи, и в области туловища и конечностей. Среди плоских пигментированных доброкачественных меланоцитарных только в области головы и шеи встречалось простое лентиго. Однако несмотря на то, что диспластические невусы были одинаково представлены во всех анатомических областях, в области головы и шеи статистически чаще были диспластические невусы с высокой степенью атипии. Ни одно доброкачественное придатковое новообразование в виде плоского пигментированного пятна не встречалось ни в одной локализации.

Важным аспектом в клинической оценке плоских пигментированных новообразований кожи, особенно области головы и шеи, является диаметр. У женщин старше 65 лет на лице плоские пигментированные новообразования были диаметром более 1 см. Являясь проявлениями фотоповреждения, данные новообразования, во-первых, характеризовались диаметром более 1 см, и, во-вторых, поражали наиболее подверженные ультрафиолетовому воздействию анатомические области, такие как скуловая область, область носа и лоб. Учитывая эстетически важные области, у врачей-специалистов в случае подозрительного новообразования большого диаметра, представленного в виде пигментированного пятна, превалировали инцизионные биопсии. При этом среди подозрительных новообразований большого диаметра, которые подвергались инцизионной биопсии, статистически часто и неразлично встречались как доброкачественные немеланоцитарные, так и злокачественные меланоцитарные (меланома *in situ* и лентиго меланома). На коже туловища и конечностей статистически реже встречались менее агрессивно протекающие плоские пигментированные злокачественные немеланоцитарные новообразования и доброкачественные меланоцитарные, которые еще и характеризовались меньшим размером. Данный феномен объективно отражает более высокий показатель индекса обоснованных биопсий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи, что статистически различимо по сравнению с другими (экстрафациальными) локализациями. При сравнении индекса обоснованных биопсий при злокачественных новообразованиях локализации области головы и шеи то статистически больше он при меланоме, чем при немеланомном раке кожи.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что за тонкую меланому или меланому *in situ* в виде плоского пигментированного новообразования у женщин старше 65 лет на коже скуловой области, области носа и лба, которая характеризуется крупным диаметром, клиницисты принимают доброкачественные немеланоцитарные новообразования кожи, такие как актиническое лентиго, актинический и лихеноидный кератоз.

Плоские пигментированные новообразования кожи области головы и шеи характеризуются более высоким индексом обоснованных биопсий, чем при локализации в области туловища и конечностей.

3.2. Результаты анализа частоты встречаемости дерматоскопических признаков, чувствительности, специфичности, диагностической точности метода дерматоскопии и согласованности специалистов при оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

3.2.1. Результаты анализа частоты встречаемости дерматоскопических признаков из анализа признаков при оценке экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Для оценки экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи был использован алгоритм признаков, включающий комплекс дерматоскопических критериев, представленных на Рисунке 11.

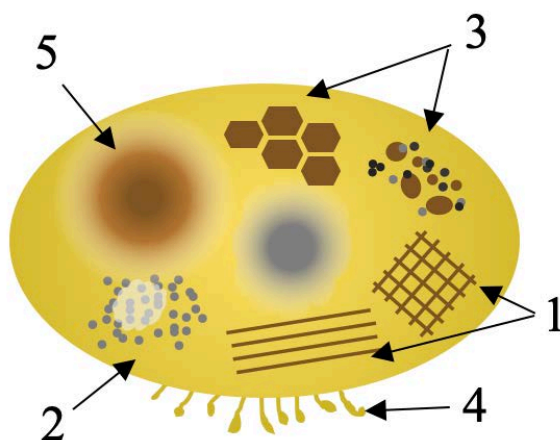


Рисунок 11 – Дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма: 1) пигментная сеть (линии), 2) точки, 3) глобулы, 4) псевдоподии, 5) бесструктурные области

В результате оценки дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований головы и шеи статистически чаще эксперты идентифицировали комплекс признаков при злокачественных меланоцитарных новообразованиях кожи (Таблица 28). Ни в одном случае плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи экспертами не был идентифицирован дерматоскопический признак «типичные псевдоподии» и только один раз – типичная лучистость. Эти признаки не участвовали в дальнейшем сравнительном анализе. Статистической разницы между лентиго меланомой и поверхностно распространяющейся меланомой установлено не было ($p=0,0879$), но установлена со злокачественным лентиго ($p=0,0278$ и $p=0,0211$ соответственно).

Таблица 28 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	Всего
ВСЕГО	134	54	73	142	264	22	608	32	276	17	1622
%	8,3	3,3	4,5	8,7	16,3	1,3	37,6	2	17	1	
статистически значимо, $p<0,05$											

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

Эксперты, оценивая дерматоскопические изображения всех плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, среди комплекса дерматоскопических признаков алгоритма признаков статистически чаще идентифицировали бесструктурные области и точки: 50,9% и 31,1% соответственно, ($p<0,05$) (Таблица 29). Редко среди плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи эксперты идентифицировали следующие дерматоскопические признаки: «типичная лучистость» – 2 ответа эксперта, «типичные псевдоподии» – 1.

Таблица 29 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Точки – все цвета	Точки – чер./кор. цвета	Глобулы типичные	Глобулы атипичные	Бесстр. обл. – чер./кор. цвета	Бесстр. обл. – сер./роз. цвета	Лучистость типичная	Лучистость атипичная	Псевдоподии типичные	Псевдоподии атипичные	Всего
ВСЕГО	219	286	94	91	355	471	2	56	1	47	1622
%	13,5	17,6	5,8	5,6	21,9	29,0	0,1	3,5	0,1	2,9	
статистически значимо, $p < 0,05$											

В результате анализа дерматоскопических признаков, встречающихся при отдельных нозологиях плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, на основании ответов экспертов максимальное общее значение ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из алгоритма признаков встречалось при лентиго меланоме – 608 (38%) (Таблица 30).

Таблица 30 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений лентиго меланомы кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Лентиго меланома	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета	105	17,30%
точки – черного и коричневого цветов	98	16,10%
глобулы типичные	34	5,60%
глобулы атипичные	37	6,10%
бесструктурные области черного и коричневого цветов	118	19,40%
бесструктурные области серого и розового цветов	189	31,10%
лучистость типичная		
лучистость атипичная	18	3%
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные	9	1,40%
ВСЕГО	608	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

В 31,1% встречались при лентиго меланоме бесструктурные области серого и розового цветов, что статистически чаще по сравнению со всеми дерматоскопическими признаками из паттерн-анализа ($p < 0,05$). Статистически чаще и неразличимо экспертами идентифицируются бесструктурные области черного и коричневого цветов, точки всех цветов и черного цвета (19,4%, 17,3% и 16,1% соответственно, $p < 0,05$). При лентиго меланоме экспертами ни разу не были идентифицированы типичная лучистость и типичные псевдоподии (Таблица 30).

Частая идентификация экспертами бесструктурных областей и точек при лентиго меланоме объясняется особенностями архитектуры строения лентиго меланомы.

При поверхностно распространяющейся меланоме эксперты идентифицировали дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма в 17% (Таблица 31). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по дерматоскопическим признакам обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таблица 31 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений поверхностно распространяющейся меланомы кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Поверхностно распространяющаяся меланома	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета	30	10,90%
точки – черного и коричневого цветов	37	13,40%
глобулы типичные	20	7,20%
глобулы атипичные	23	8,33%
бесструктурные области черного и коричневого цветов	51	18,47%
бесструктурные области серого и розового цветов	67	24,40%
лучистость типичная		
лучистость атипичная	20	7,20%
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные	28	10,10%
ВСЕГО	276	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма были идентифицированы специалистами при поверхностно распространяющейся меланоме 276 раз, из них максимальное значение ответов (24,4%) отмечалось при идентификации бесструктурных областей серого и розового цветов. Реже, от 10% до 20 % в ответах экспертов встречались бесструктурные области черного и коричневого цветов, точки и атипичные псевдоподии, менее 10% – глобулы и атипичная лучистость. Аналогично, как при лентиго меланоме, при поверхностно распространяющейся меланоме эксперты не идентифицировали типичную лучистость и типичные псевдоподии (Таблицы 30 и 31).

Для лентиго и поверхностно распространяющейся меланом частота ответов экспертов по дерматоскопическим признакам анализа признаков аналогичная, что связано с подобными архитектурными патоморфологическими особенностями инвазивных меланом.

В результате анализа ответов экспертов статистически чаще, но неразличимо, при злокачественном лентиго идентифицировались бесструктурные области и точки черного и коричневого цветов ($p < 0,05$). В 13,6%, что статистически незначимо, встречались и точки других цветов. Редко, менее чем в 10%, экспертами при злокачественном лентиго идентифицировались другие дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма: глобулы и атипичная лучистость и псевдоподии (Таблица 32). Также, как при лентиго меланоме и поверхностно распространяющейся меланоме, при злокачественном лентиго эксперты не идентифицировали типичную лучистость и типичные псевдоподии.

Эксперты как при инвазивных типах (лентиго меланомы и поверхностно распространяющаяся меланомы), так и при меланоме *in situ* (злокачественное лентиго) идентифицировали однотипные дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма.

Таблица 32 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений злокачественного лентиго кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Злокачественное лентиго	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета	36	13,60%
точки – черного и коричневого цветов	57	21,60%
глобулы типичные	21	7,90%
глобулы атипичные	15	5,70%
бесструктурные области черного и коричневого цветов	56	21,20%
бесструктурные области серого и розового цветов	72	27,30%
лучистость типичная		
лучистость атипичная	5	1,90%
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные	2	0,80%
ВСЕГО	264	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При актиническом кератозе статистически чаще, но неразлично, эксперты обнаруживали бесструктурные области и точки ($p < 0,05$). В 13,6%, что статистически незначимо, встречались и точки других цветов. Редко, менее 10%, экспертами при злокачественном лентиго идентифицировались другие дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма: глобулы и атипичные лучистость и псевдоподии (Таблица 33). Также, как при лентиго меланоме и поверхностно распространяющейся меланоме, при злокачественном лентиго эксперты не идентифицировали типичную лучистость и типичные псевдоподии.

Эксперты как при инвазивных типах (лентиго меланомы и поверхностно распространяющаяся меланомы), так и при меланоме *in situ* (злокачественное лентиго) идентифицировали однотипные дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма.

Таблица 33 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений актинического кератоза кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Актинический кератоз	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета	22	16,43%
точки – черного и коричневого цветов	26	19,39%
глобулы типичные	5	3,73%
глобулы атипичные	1	0,75%
бесструктурные области черного и коричневого цветов	35	26,12%
бесструктурные области серого и розового цветов	42	31,34%
лучистость типичная		
лучистость атипичная	2	1,49%
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные	1	0,75%
ВСЕГО	134	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Болезнь Боуэна характеризуется дерматоскопическими признакам из анализа признаков лишь в 4,5% (Таблица 34). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по дерматоскопическим признакам обнаружено не было ($p > 0,05$).

Большое количество ответов экспертов при анализе дерматоскопических изображений болезни Боуэна кожи области головы и шеи отмечалось при идентификации бесструктурных областей и точек черного цвета, единичные ответы (менее 10%) остальных дерматоскопических признаков (Таблица 34). Эксперты ни разу не идентифицировали типичные псевдоподии при этой патологии.

Таблица 34 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений болезни Боуэна кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Болезнь Боуэна	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета	3	4,11%
точки – черного и коричневого цветов	13	17,81%
глобулы типичные	5	6,85%
глобулы атипичные	5	6,85%

Продолжение Таблицы 34

Анализ признаков	Болезнь Боуэна	
	Абс. зн.	%
бесструктурные области черного и коричневого цветов	19	26,03%
бесструктурные области серого и розового цветов	24	32,88%
лучистость типичная	1	1,37%
лучистость атипичная	2	2,73%
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные	1	1,37%
ВСЕГО	73	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Еще реже, чем при болезни Боуэна, эксперты обнаруживали дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма при актиническом лентиго (лишь в 3,3%), при этом статистической разницы между значениями ответов экспертов при разных признаках при этой патологии обнаружить не удалось ($p > 0,05$) (Таблица 35).

Одними из высоких показателей ответов экспертов, полученных при анализе дерматоскопических изображений актинического лентиго кожи области головы и шеи, так же, как и при других выше описанных нозологических единицах, были при идентификации бесструктурных областей и точек черного цвета, при этом единичные ответы (менее 10%) при остальных дерматоскопических признаках (Таблица 35). При актиническом лентиго эксперты ни разу не идентифицировали атипичные глобулы, типичную лучистость и псевдоподии.

Таблица 35 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений актинического лентиго кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Актиническое лентиго	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета	6	11,11%
точки – черного и коричневого цветов	12	22,22%
глобулы типичные	3	5,57%
глобулы атипичные		
бесструктурные области черного и коричневого цветов	16	29,62%
бесструктурные области серого и розового цветов	16	29,62%
лучистость типичная		

Продолжение Таблицы 35

Анализ признаков	Актиническое лентиго	
	Абс. зн.	%
лучистость атипичная	1	1,86%
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные		
ВСЕГО	54	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

При простом лентиго отмечались единичные ответы экспертов в отношении дерматоскопических признаков анализа признаков – 2% ответов. Статистический анализ продемонстрировал отсутствие разницы между ответами экспертов при оценке дерматоскопических признаков анализа признаков при простом лентиго ($p > 0,05$). В результате анализа дерматоскопических изображений простого лентиго кожи области головы и шеи эксперты чаще идентифицировали бесструктурные области и точки черного цвета, что соответствовало соотношению ответов при других нозологических единицах. Другие дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма были отмечены экспертами менее чем в 10% (Таблица 36). Эксперты не идентифицировали при простом лентиго лучистость и псевдоподии.

Таблица 36 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений простого лентиго кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Простое лентиго	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета	2	6,25%
точки – черного и коричневого цветов	4	12,50%
глобулы типичные	2	6,25%
глобулы атипичные	1	3,13%
бесструктурные области черного и коричневого цветов	14	43,75%
бесструктурные области серого и розового цветов	9	28,12%
лучистость типичная		
лучистость атипичная		
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные		
ВСЕГО	32	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Эксперты идентифицировали дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма при лихеноидном кератозе лишь в 1,3% ответов. Статистическая разница между идентифицируемыми дерматоскопическими признаками при лихеноидном кератозе не была обнаружена ($p>0,05$) (Таблица 37). При лихеноидном кератозе эксперты идентифицировали бесструктурные области и точки. Остальные дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма при лихеноидном кератозе экспертами идентифицированы не были.

Таблица 37 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений лихеноидного кератоза кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Лихеноидный кератоз	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета	7	31,80%
точки – черного и коричневого цветов	2	9,10%
глобулы типичные		
глобулы атипичные		
бесструктурные области черного и коричневого цветов	3	13,60%
бесструктурные области серого и розового цветов	10	45,50%
лучистость типичная		
лучистость атипичная		
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные		
ВСЕГО	22	100
	статистически значимо, $p<0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При себорейном кератозе эксперты обнаруживали дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма в 1% ответов. В результате статистического анализа разница в количестве ответов между идентифицированными дерматоскопическими признаками при себорейном кератозе не была обнаружена ($p>0,05$) (Таблица 38). Эксперты при себорейном кератозе обнаруживали бесструктурные области и в единичных случаях точки черного цвета, атипичные глобулы, лучистость и псевдоподии. Другие дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма при себорейном кератозе эксперты не обнаруживали.

Таблица 38 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений себорейного кератоза кожи области головы и шеи с использованием анализа признаков

Анализ признаков	Себорейный кератоз	
	Абс. зн.	%
точки – все цвета		
точки – черного и коричневого цветов	1	5,90%
глобулы типичные		
глобулы атипичные	1	5,90%
бесструктурные области черного и коричневого цветов	5	29,40%
бесструктурные области серого и розового цветов	7	41,10%
лучистость типичная		
лучистость атипичная	1	5,90%
псевдоподии типичные		
псевдоподии атипичные	2	11,80%
ВСЕГО	17	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

В результате оценки ответов экспертов при использовании ими алгоритма признаков в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи статистически чаще при лентиго меланоме, злокачественном лентиго и пигментированной форме актинического кератоза были идентифицированы бесструктурные области и точки. Несмотря на отсутствие статистических различий в ответах экспертов при анализе дерматоскопических изображений остальных нозологических единиц, отмечается наложение идентичных дерматоскопических признаков алгоритма признаков при плоских пигментированных новообразованиях кожи области головы и шеи.

В результате анализа частоты встречаемости отдельных дерматоскопических признаков из анализа признаков при сравнении всех нозологий плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи на основании ответов экспертов максимальное общее значение ответов экспертов встречалось при идентификации бесструктурных областей серого и розового цветов – 471 (29%) (Таблица 39).

Таблица 39 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «бесструктурные области серого и розового цветов» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Бесструктурные области серого и розового цветов	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	42	8,9
Актиническое лентиго	16	3,4
Болезнь Боуэна	24	5,1
Другое	35	7,4
Злокачественное лентиго	72	15,3
Лихеноидный кератоз	10	2,1
Лентиго меланомы	189	40,1
Простое лентиго	9	2
Поверхностно распространяющаяся меланомы	67	14,2
Себорейный кератоз	7	1,5
ВСЕГО	471	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

В 40,1% при лентиго меланоме встречались бесструктурные области серого и розового цветов, что статистически чаще по сравнению с другими нозологическими единицами ($p < 0,05$). Статистически чаще, но неразличимо экспертами идентифицируются бесструктурные области серого и розового цветов при других злокачественных меланоцитарных новообразованиях: при злокачественном лентиго в 15,3% и поверхностно распространяющейся меланоме – в 14,2%. ($p < 0,05$). Менее чем в 10% случаев эксперты обнаруживали этот дерматоскопический признак при простом лентиго и всех немеланоцитарных новообразованиях (Таблица 39).

Частая идентификация экспертами бесструктурных областей серого и розового цветов при лентиго меланоме объясняется особенностями архитектуры строения и наличием инвазивного компонента опухоли.

Бесструктурные области черного и коричневого цветов при плоских пигментированных новообразованиях головы и шеи эксперты идентифицировали 355 раз (21,9%) (Таблица 40). При лентиго меланоме эксперты идентифицировали дерматоскопический признак «бесструктурные области черного и коричневого

цветов» из анализа признаков в 33,2%, что статистически чаще, чем при других нозологических единицах. Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по идентификации бесструктурных областей черного и коричневого цветов при остальных нозологиях обнаружено не было ($p>0,05$). При этом часто эксперты обнаруживали этот дерматоскопический признак при других злокачественных меланоцитарных новообразованиях: при злокачественном лентиго – в 15,8%, при поверхностно распространяющейся меланоме – в 14,4% (Таблица 40). Менее чем в 10% случаев эксперты идентифицировали бесструктурные области черного и коричневого цветов при простом лентиго и других немеланоцитарных новообразованиях. Единичные ответы экспертов по идентификации этого признака были при лихеноидном кератозе (3 ответа).

Таблица 40 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «бесструктурные области черного и коричневого цветов» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Бесструктурные области черного и коричневого цветов	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	35	9,9
Актиническое лентиго	16	4,5
Болезнь Боуэна	19	5,4
Другое	38	10,7
Злокачественное лентиго	56	15,8
Лихеноидный кератоз	3	0,8
Лентиго меланомы	118	33,2
Простое лентиго	14	3,9
Поверхностно распространяющаяся меланомы	51	14,4
Себорейный кератоз	5	1,4
ВСЕГО	355	100
	статистически значимо, $p<0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При идентификации дерматоскопического признака «точки черного и коричневого цветов» из анализа признаков статистических различий между всеми нозологическими единицами плоских пигментированных новообразований кожи

головы и шеи обнаружено не было. Максимальное значение ответов (34,3%) специалистов было при лентиго меланоме. Реже, от 10% до 20 % в ответах экспертов встречались точки черного и коричневого цветов при злокачественном лентиго и поверхностно распространяющейся меланоме, менее 10% при актиническом кератозе, болезни Боуэна, актиническом лентиго, простом лентиго (Таблица 41). Единичные ответы по идентификации точек черного и коричневого цветов были при лихеноидном кератозе и себорейном кератозе (0,7% и 0,4% соответственно).

Таблица 41 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «точки черного и коричневого цветов» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Точки черного и коричневого цветов	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	26	9,1
Актиническое лентиго	12	4,2
Болезнь Боуэна	13	4,5
Другое	36	12,6
Злокачественное лентиго	57	19,9
Лихеноидный кератоз	2	0,7
Лентиго меланомы	98	34,3
Простое лентиго	4	1,4
Поверхностно распространяющаяся меланомы	37	12,9
Себорейный кератоз	1	0,4
ВСЕГО	286	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Дерматоскопический признак «точки все цвета» из анализа признаков был идентифицирован экспертами при всех исследуемых нозологических единицах в 13,5% (Таблица 42). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по этому дерматоскопическому признаку обнаружено не было ($p > 0,05$).

Большое количество ответов экспертов при идентификации точек всех цветов среди плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи отмечалось при лентиго меланоме (47,9%) (Таблица 42). При злокачественном

лентиго и поверхностно распространяющейся меланоме этот дерматоскопический признак из анализа признаков обнаруживался специалистами от 10 до 20%. Единичные ответы экспертов были зафиксированы при простом лентиго (менее 1 %). Эксперты ни разу не идентифицировали точки всех цветов при себорейном кератозе.

Таблица 42 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «точки все цвета» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Точки все цвета	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	22	10,1
Актиническое лентиго	6	2,7
Болезнь Боуэна	3	1,4
Другое	8	3,7
Злокачественное лентиго	36	16,4
Лихеноидный кератоз	7	3,2
Лентиго меланома	105	47,9
Простое лентиго	2	0,9
Поверхностно распространяющаяся меланома	30	13,7
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	219	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Еще реже, чем точки всех цветов, эксперты обнаруживали типичные глобулы из анализа признаков при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи (лишь в 5,8%), при этом статистической разницы между значениями ответов экспертов при разных нозологических единицах при этом признаке обнаружить не удалось ($p > 0,05$) (Таблица 43).

Одними из высоких показателей ответов экспертов, полученных при анализе дерматоскопического признака «типичные глобулы» были в результате его идентификации при злокачественном лентиго и поверхностно распространяющейся меланоме (22,3% и 21,3% соответственно). При лихеноидном и себорейном кератозах эксперты ни разу не идентифицировали типичные глобулы (Таблица 43).

Таблица 43 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «глобулы типичные» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Глобулы типичные	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	5	5,3
Актиническое лентиго	3	3,2
Болезнь Боуэна	5	5,3
Другое	4	4,3
Злокачественное лентиго	21	22,3
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	34	36,2
Простое лентиго	2	2,1
Поверхностно распространяющаяся меланомы	20	21,3
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	94	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Атипичные глобулы из анализа признаков эксперты идентифицировали в 5,6% (Таблица 44). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по этому дерматоскопическому признаку между разными нозологическими единицами обнаружено не было ($p > 0,05$).

Дерматоскопический признак «атипичные глобулы» из анализа признаков был идентифицирован специалистами при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи 91 раз, из них максимальное значение ответов (40,7%) отмечалось при лентиго меланоме. Реже, от 10% до 20%, в ответах экспертов атипичные глобулы встречались при поверхностно распространяющейся меланоме и злокачественном лентиго, менее 10% – при других. Не было зафиксировано экспертами ни одного случая атипичных глобул при актиническом лентиго и лихеноидном кератозе (Таблица 44).

Таблица 44 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «глобулы атипичные» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Глобулы атипичные	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	1	1,1
Актиническое лентиго		
Болезнь Боуэна	5	5,5
Другое	8	8,8
Злокачественное лентиго	15	16,5
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	37	40,7
Простое лентиго	1	1,1
Поверхностно распространяющаяся меланомы	23	25,2
Себорейный кератоз	1	1,1
ВСЕГО	91	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Эксперты обнаруживали дерматоскопический признак «атипичная лучистость» из анализа признаков в 3,5% ответов. В результате статистического анализа разница в количестве ответов между плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи не была обнаружена ($p > 0,05$) (Таблица 45). Чаще эксперты обнаруживали этот дерматоскопический признак при поверхностно распространяющейся меланоме и лентиго меланоме (35,7% и 32,1% ответов соответственно). В менее 10% ответах экспертов была зафиксирована атипичная лучистость при злокачественном лентиго, болезни Боуэна, актиническом кератозе, актиническом лентиго и себорейном кератозе. При лихеноидном кератозе и простом лентиго экспертами не идентифицировался этот дерматоскопический признак ни в одном случае (Таблица 45).

Таблица 45 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «лучистость атипичная» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Лучистость атипичная	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	2	3,6
Актиническое лентиго	1	1,8
Болезнь Боуэна	2	3,6
Другое	7	12,5
Злокачественное лентиго	5	8,9
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	18	32,1
Простое лентиго		
Поверхностно распространяющаяся меланомы	20	35,7
Себорейный кератоз	1	1,8
ВСЕГО	56	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Единичные ответы экспертов отмечались в отношении дерматоскопического признака «атипичные псевдоподии» (2,9%). Статистический анализ продемонстрировал, что чаще среди ответов экспертов этот признак встречался при поверхностно распространяющейся меланоме (Таблица 46). Также часто, но статистически неразлично, атипичные псевдоподии были обнаружены экспертами при лентиго меланоме – в 19,1% ответов. Ни в одном случае эксперты не идентифицировали этот дерматоскопический признак при актиническом лентиго, лихеноидном кератозе и простом лентиго. При остальных нозологических единицах (злокачественное лентиго, себорейный кератоз, болезнь Боуэна, актинический кератоз) ответы экспертов были единичными.

Таблица 46 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «псевдоподии атипичные» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Псевдоподии атипичные	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	1	2,1
Актиническое лентиго		
Болезнь Боуэна	1	2,1
Другое	4	8,5

Продолжение Таблицы 46

Диагноз	Псевдоподии атипичные	
	Абс. зн.	%
Злокачественное лентиго	2	4,3
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	9	19,1
Простое лентиго		
Поверхностно распространяющаяся меланома	28	59,6
Себорейный кератоз	2	4,3
ВСЕГО	47	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

С учетом зафиксированных единичных ответов экспертов по дерматоскопическим признакам «типичные псевдоподии» и «типичная лучистость» статистический анализ с ними не проводился.

С учетом статистического анализа ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков высокая частота их встречаемости была зафиксирована при плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразованиях кожи головы и шеи.

Итоговые сводные результаты по проведенному статистическому анализу ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков представлены в Таблице 47. Из нее следует, что статистически значимо лентиго меланоме отличает от других плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи наличие точек всех цветов. При лентиго меланоме и злокачественном лентиго статистически чаще по сравнению с другими нозологическими единицами и статистически различимо между собой экспертами обнаруживаются бесструктурные области и точки черного и коричневого цветов.

Таблица 47 – 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										

Основными дифференциально-диагностическими дерматоскопическими критериями между плоскими пигментированными новообразованиями кожи области головы и шеи, отличающими лентиго меланому и злокачественное лентиго, из группы алгоритма признаков являются при лентиго меланоме бесструктурные области и точки всех цветов, а при злокачественном лентиго – бесструктурные области всех цветов и точки черного и коричневого цветов.

При сравнении групп доброкачественных и злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи по ответам экспертов статистически установлено, что дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма встречаются чаще при злокачественных новообразованиях ($p=0,0002$) и из них: бесструктурные области серого и розового цветов, черного и коричневого цветов, точки черного и коричневого цветов и типичные глобулы ($p=0,044, 0,057, 0,002$ и $0,021$ соответственно) (Таблица 48). Необходимо отметить, что преобладающую группу злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи составляли новообразования меланоцитарного генеза.

При сравнении ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков между группами меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи головы и шеи статистически установлено, что исследуемые признаки чаще встречаются при новообразованиях меланоцитарного генеза ($p=0,0008$) (Таблица 49). Статистически значимыми дерматоскопическими признаками, отличающими эти две подгруппы, явились бесструктурные области серого и розового цветов, черного и коричневого цветов и точки черного, и коричневого цветов ($p=0,015, 0,042$ и $0,013$ соответственно).

Таблица 48 – Сравнение ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков между группами доброкачественных и злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Анализ признаков	Доброкачественные						Злокачественные					P
	ПЛ	АК	АЛ	СК	ЛК	ВСЕГО	ББ	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	
точки – все цвета	2	22	6	7		37	3	36	105	30	174	0,272
точки – черного и коричневого цветов	4	26	12	2	1	45	13	57	98	37	205	0,002
глобулы типичные	2	5	3			10	5	21	34	20	80	0,021
глобулы атипичные	1	1			1	3	5	15	37	23	80	-
бесструктурные области – черного и коричневого цветов	14	35	16	3	5	73	19	56	118	51	244	0,057
бесструктурные области – серого и розового цветов	9	42	16	10	7	84	24	72	189	67	352	0,004
лучистость типичная						0	1				1	-
лучистость атипичная		2	1		1	4	2	5	18	20	45	0,329
псевдоподии типичные						0					0	-
псевдоподии атипичные		1			2	3	1	2	9	28	40	0,383
ВСЕГО	32	134	54	22	17	259	73	264	608	276	1221	0,0002
	статистически значимо, $p < 0,05$											
	отсутствие ответов экспертов											

Таблица 49 – Сравнение ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков между группами меланоцитарных и немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Анализ признаков	Немеланоцитарные						Меланоцитарные					p
	ББ	АК	АЛ	СК	ЛК	ВСЕГО	ПЛ	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	
точки – все цвета	3	22	6	7		38	2	36	105	30	173	0,149
точки – черного и коричневого цветов	13	26	12	2	1	54	4	57	98	37	196	0,013
глобулы типичные	5	5	3			13	2	21	34	20	77	0,199
глобулы атипичные	5	1			1	7	1	15	37	23	76	0,328
бесструктурные области – черного и коричневого цветов	19	35	16	3	5	78	14	56	118	51	239	0,042
бесструктурные области – серого и розового цветов	24	42	16	10	7	99	9	72	189	67	337	0,015
лучистость типичная	1					1					0	-
лучистость атипичная	2	2	1		1	6		5	18	20	43	0,322
псевдоподии типичные						0					0	-
псевдоподии атипичные	1	1			2	4		2	9	28	39	0,213
ВСЕГО	73	134	54	22	17	300	32	264	608	276	1180	0,0008
	статистически значимо, p<0,05											
	отсутствие ответов экспертов											

Подгруппами сравнения, в которых установлена статистическая значимость, явились меланоцитарные злокачественные и немеланоцитарные злокачественные плоские пигментированные новообразования кожи головы и шеи ($p=0,0003$) (Таблица 50). Среди статистически значимых дерматоскопических признаков, которые отличали группу меланоцитарных злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, были установлены бесструктурные области серого и розового цветов ($p=0,007$) и точки черного и коричневого цветов ($p=0,005$) (Таблица 50).

При сравнении подгрупп меланоцитарных злокачественных и немеланоцитарных злокачественных, меланоцитарных доброкачественных и немеланоцитарных доброкачественных, а также меланоцитарных доброкачественных и немеланоцитарных злокачественных статистической значимости по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков установлено не было ($p=0,2038$, $0,5807$ и $0,4498$ соответственно) (Таблицы 51–53).

При сравнении между подгруппами плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи основные дерматоскопические критерии из алгоритма признаков чаще встречались при злокачественных меланоцитарных; дополнительных дифференциально-диагностических дерматоскопических критериев между подгруппами плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи, отличающих злокачественные меланоцитарные новообразования из группы алгоритма признаков, установлены не были.

Таблица 50 – Сравнение ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков между группами злокачественных меланоцитарных и доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Анализ признаков	Меланоцитарные злокачественные				Немеланоцитарные доброкачественные					p
	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	АЛ	СК	ЛК	АК	ВСЕГО	
точки – все цвета	36	105	30	171	6	7		22	35	0,415
точки – черного и коричневого цветов	57	98	37	192	12	2	1	26	41	0,005
глобулы типичные	21	34	20	75	3			5	8	0,082
глобулы атипичные	15	37	23	75			1	1	2	-
бесструктурные. области – черного и коричневого цветов	56	118	51	225	16	3	5	35	59	0,031
бесструктурные. области – серого и розового цветов	72	189	67	328	16	10	7	42	75	0,007
лучистость типичная				0					0	-
лучистость атипичная	5	18	20	43	1		1	2	4	0,329
псевдоподии типичные				0					0	-
псевдоподии атипичные	2	9	28	39			2	1	3	0,339
ВСЕГО	264	608	276	1148	54	22	17	134	227	0,0003
	статистически значимо, p<0,05									
	отсутствие ответов экспертов									

Таблица 51 – Сравнение ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков между группами злокачественных меланоцитарных и злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Анализ признаков	Меланоцитарные злокачественные				Немеланоцитарные злокачественные		p
	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	ББ	ВСЕГО	
точки – все цвета	36	105	30	171	3	3	-
точки – черного и коричневого цветов	57	98	37	192	13	13	0,223
глобулы типичные	21	34	20	75	5	5	0,854
глобулы атипичные	15	37	23	75	5	5	0,767
бесструктурные. области – черного и коричневого цветов	56	118	51	225	19	19	0,759
бесструктурные. области – серого и розового цветов	72	189	67	328	24	24	0,384
лучистость типичная				0	1	1	-
лучистость атипичная	5	18	20	43	2	2	-
псевдоподии типичные				0		0	-
псевдоподии атипичные	2	9	28	39	1	1	-
ВСЕГО	264	608	276	1148	73	73	0,204
	статистически значимо, p<0,05						
	отсутствие ответов экспертов						

Таблица 52 – Сравнение ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков между группами доброкачественных меланоцитарных и доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Анализ признаков	Меланоцитарные доброкачественные		Немеланоцитарные доброкачественные				p	
	ПЛ	ВСЕГО	АЛ	СК	ЛК	АК		ВСЕГО
точки – все цвета	2	2	6	7		22	35	-
точки – черного и коричневого цветов	4	4	12	2	1	26	41	-
глобулы типичные	2	2	3			5	8	-
глобулы атипичные	1	1			1	1	2	-
бесструктурные. области – черного и коричневого цветов	14	14	16	3	5	35	59	0,290
бесструктурные. области – серого и розового цветов	9	9	16	10	7	42	75	0,527
лучистость типичная		0					0	-
лучистость атипичная		0	1		1	2	4	-
псевдоподии типичные		0					0	-
псевдоподии атипичные		0			2	1	3	-
ВСЕГО	32	32	54	22	17	134	227	0,581
	статистически значимо, p<0,05							
	отсутствие ответов экспертов							

Таблица 53 – Сравнение ответов экспертов по идентификации дерматоскопических признаков из анализа признаков между группами доброкачественных меланоцитарных и злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Анализ признаков	Меланоцитарные доброкачественные		Немеланоцитарные злокачественные		p
	ПЛ	ВСЕГО	ББ	ВСЕГО	
точки - все цвета	2	2	3	3	-
точки – черного и коричневого цветов	4	4	13	13	-
глобулы типичные	2	2	5	5	-
глобулы атипичные	1	1	5	5	-
бесструктурные. области – черного и коричневого цветов	14	14	19	19	0,822
бесструктурные. области – серого и розового цветов	9	9	24	24	0,463
лучистость типичная		0	1	1	-
лучистость атипичная		0	2	2	-
псевдоподии типичные		0		0	-
псевдоподии атипичные		0	1	1	-
ВСЕГО	32	32	73	73	0,45
	статистически значимо, $p < 0,05$				
	отсутствие ответов экспертов				

3.2.2. Результаты анализа частоты встречаемости сосудистых дерматоскопических признаков при оценке экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Для оценки экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи были использованы сосудистые дерматоскопические признаки, представленные на Рисунке 12.

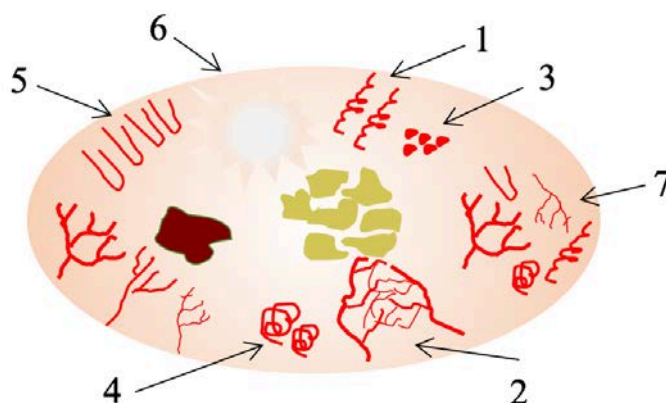


Рисунок 12 – Сосудистые дерматоскопические признаки из паттерн-алгоритма:
 1) тонкие извитые, 2) древовидные, 3) запятые, 4) клубочковые и точечные),
 5) шпильки и радиальные, 6) бесструктурные области розового цвета,
 7) полиморфные сосуды

В результате анализа дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи экспертами статистической разницы в идентификации сосудистых дерматоскопических признаков обнаружено не было (Таблица 54). В 41,5% сосудистые дерматоскопические признаки обнаруживались экспертами при лентиго меланоме. Единичные ответы экспертов были зафиксированы при лихеноидном и себорейном кератозе (2 и 1 ответ эксперта соответственно). При других нозологических единицах частота встречаемости сосудистых дерматоскопических признаков варьировала в диапазоне от 16,3% до 4,5%.

Таблица 54 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Сосуды	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	Всего
ВСЕГО	46	25	33	21	65	2	165	18	22	1	398
%	11,6	6,3	8,3	5,3	16,3	0,5	41,5	4,5	5,5	0,2	
статистически значимо, $p < 0,05$											

Эксперты, анализируя дерматоскопические изображения всех плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, среди комплекса сосудистых дерматоскопических признаков статистически чаще идентифицировали тонкие извитые сосуды (39,5%, $p < 0,05$) (Таблица 55). Также часто, но статистически незначимо, эксперты обнаруживали полиморфные сосуды (26,94 ответов экспертов). Редко, в диапазоне от 9,8% до 2,7%, среди плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи эксперты идентифицировали остальные сосудистые дерматоскопические признаки.

Таблица 55 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Сосуды	Древовидные	«Запятые»	Клубочковые	Полиморфные	Радиальные	Тонкие извитые	Точечные	«Шпильки»	Всего
ВСЕГО	39	13	25	107	11	157	35	11	398
%	9,8	3,3	6,3	26,9	2,8	39,5	8,7	2,7	
статистически значимо, $p < 0,05$									

В результате анализа сосудистых дерматоскопических признаков, встречающихся при отдельных нозологиях плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, максимальное общее значение ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков в результате дерматоскопических фотографий плоских пигментированных

новообразований кожи головы и шеи встречалось при лентиго меланоме – 165 (41,5%) (Таблица 56).

Таблица 56 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков лентиго меланомы кожи области головы и шеи

Сосудистый дерматоскопический признак	Лентиго меланомы	
	Абс. зн.	%
древовидные	20	12,10%
запятые	5	3,03%
клубочковые	10	6,06%
полиморфные	57	34,55%
радиальные	4	2,42%
тонкие извитые	51	30,91%
точечные	11	6,67%
шпильки	7	4,26%
ВСЕГО	165	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Статистической значимости встречаемости сосудистых дерматоскопических признаков при лентиго меланоме на основе ответов экспертов выявлено не было. В 34,55% и 30,91% встречались при лентиго меланоме тонкие извитые и полиморфные сосуды соответственно, реже древовидные (12,1%) (Таблица 56). Редко, менее чем в 10% ответах, экспертами идентифицируются остальные сосудистые дерматоскопические признаки.

Частая идентификация экспертами тонких извитых и полиморфных сосудов при лентиго меланоме объясняется патоморфологическими особенностями неангиогенеза, сопутствующего злокачественному новообразованию.

При злокачественном лентиго эксперты идентифицировали сосудистые дерматоскопические признаки в 16,3% (Таблица 57). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по сосудистым дерматоскопическим признакам также обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таблица 57 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков злокачественного лентиго кожи области головы и шеи

Сосудистый дерматоскопический признак	Злокачественного лентиго	
	Абс. зн.	%
древовидные	4	6,15%
запятые	7	10,77%
клубочковые	1	1,53%
полиморфные	14	21,54%
радиальные	3	4,62%
тонкие извитые	27	41,54%
точечные	8	12,31%
шпильки	1	1,54%
ВСЕГО	65	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Сосудистые дерматоскопические признаки были идентифицированы специалистами при злокачественном лентиго 65 раз, из них максимальное значение ответов (41,54%) отмечалось при идентификации тонких извитых сосудов. Реже, от 10% до 20 % в ответах экспертов встречались полиморфные сосуды точечные сосуды и сосуды-запятые (21,54%, 12,31% и 10,77% соответственно), менее чем в 10% древовидные, радиальные, сосуды-шпильки и клубочковые (Таблица 57).

Для лентиго и злокачественного лентиго частота ответов экспертов по сосудистым дерматоскопическим признакам сходная – частое выявление тонких извитых и полиморфных сосудов, что связано со злокачественным потенциалом к вертикальному росту и параллельным развитием неоангиогенеза.

В результате анализа 46 ответов экспертов чаще, но статистически незначимо, при актиническом кератозе идентифицировались тонкие извитые сосуды (60,87%) ($p > 0,05$), реже – полиморфные (26,09% ответов). В 13,6%, что статистически незначимо, встречались и точки других цветов. Редко, менее чем в 10%, экспертами при актиническом кератозе идентифицировались другие сосудистые дерматоскопические признаки: древовидные, радиальные и клубочковые сосуды (6,52%, 4,35% и 2,17% ответов экспертов соответственно)

(Таблица 58). При актиническом кератозе ни в одном случае эксперты не обнаруживали точечные, сосуды-шпильки и сосуды-запятые.

Таблица 58 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков актинического кератоза кожи области головы и шеи

Сосудистый дерматоскопический признак	Актинический кератоз	
	Абс. зн.	%
древовидные	3	6,52%
запятые		
клубочковые	1	2,17%
полиморфные	12	26,09%
радиальные	2	4,35%
тонкие извитые	28	60,87%
точечные		
шпильки		
ВСЕГО	46	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При болезни Боуэна из 33 ответов экспертов по сосудистым дерматоскопическим признакам чаще, но статистически незначимо, эксперты обнаруживали тонкие извитые и клубочковые сосуды (39,40% и 30,30% ответов экспертов соответственно) ($p < 0,05$). В 18,18%, что статистически незначимо, встречались и точечные сосуды. Единичные ответы экспертов при болезни Боуэна идентифицировали другие сосудистые дерматоскопические признаки: полиморфные и сосуды-шпильки (3 и 1 ответа экспертов соответственно) (Таблица 59). При болезни Боуэна эксперты не идентифицировали древовидные, радиальные и сосуды-запятые.

Актиническое лентиго характеризуются сосудистыми дерматоскопическими признаками лишь в 6,3% (Таблица 60). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по сосудистым дерматоскопическим признакам обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таблица 59 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков болезни Боуэна кожи области головы и шеи

Сосудистый дерматоскопический признак	Болезнь Боуэна	
	Абс. зн.	%
древовидные		
запятые		
клубочковые	10	30,30%
полиморфные	3	9,09%
радиальные		
тонкие извитые	13	39,40%
точечные	6	18,18%
шпильки	1	3,03%
ВСЕГО	33	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Большое количество ответов экспертов при анализе дерматоскопических изображений актинического лентиго кожи области головы и шеи отмечалось при идентификации древовидных, тонких извитых и полиморфных сосудов (36%, 28% и 20% ответов экспертов соответственно) (Таблица 60). Единичные ответы встречались при клубочковых, сосудах-запятых и сосудах-шпильках. Эксперты ни разу не идентифицировали точечные сосуды при этой патологии.

Таблица 60 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков актинического лентиго кожи области головы и шеи

Сосудистый дерматоскопический признак	Актиническое лентиго	
	Абс. зн.	%
древовидные	9	36,00%
запятые	1	4,00%
клубочковые	1	4,00%
полиморфные	5	20,00%
радиальные	1	4,00%
тонкие извитые	7	28,00%
точечные		
шпильки	1	4,00%
ВСЕГО	25	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Еще реже, чем при актиническом лентиго, эксперты обнаруживали сосудистые дерматоскопические признаки при поверхностно распространяющейся меланоме (лишь в 5,5%), при этом статистической разницы между значениями ответов экспертов при разных сосудистых дерматоскопических признаках при этой патологии обнаружить не удалось ($p > 0,05$).

Одними из высоких показателей ответов экспертов, полученных при анализе дерматоскопических изображений поверхностно распространяющейся меланомы кожи области головы и шеи, также как и при других выше описанных нозологических единицах, были при идентификации тонких извитых и полиморфных сосудов, а также точечных сосудов (31,82%, 31,82% и 27,26% ответов экспертов соответственно) (Таблица 61). Единичные ответы экспертов были зафиксированы при идентификации древовидных и клубочковых сосудов. При поверхностно распространяющейся меланоме эксперты ни разу не идентифицировали радиальные, сосуды-шпильки и сосуды-запяты.

Таблица 61 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков поверхностно распространяющейся меланомы кожи области головы и шеи

Сосудистый дерматоскопический признак	Поверхностно распространяющаяся меланома	
	Абс. зн.	%
древовидные	1	4,55%
запяты		
клубочковые	1	4,55%
полиморфные	7	31,82%
радиальные		
тонкие извитые	7	31,82%
точечные	6	27,26%
шпильки		
ВСЕГО	22	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Эксперты как при инвазивных типах (лентиго меланомы и поверхностно распространяющаяся меланомы), так и при меланоме *in situ* (злокачественное лентиго) идентифицировали однотипные сосудистые дерматоскопические признаки: тонкие извитые и полиморфные сосуды (Таблицы 56, 57, 61).

При простом лентиго отмечались 4,5% ответов экспертов в отношении сосудистых дерматоскопических признаков (Таблица 62). Статистический анализ продемонстрировал отсутствие разницы между ответами экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков при простом лентиго ($p > 0,05$).

Таблица 62 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков простого лентиго кожи области головы и шеи

Сосудистый дерматоскопический признак	Простое лентиго	
	Абс. зн.	%
древовидные	2	11,11%
запятыя		
клубочковые		
полиморфные	4	22,22%
радиальные		
тонкие извитые	11	61,11%
точечные	1	5,56%
шпильки		
ВСЕГО	18	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

В результате анализа дерматоскопических изображений простого лентиго кожи области головы и шеи эксперты чаще идентифицировали тонкие извитые (61,11% ответов экспертов), что соответствовало соотношению ответов при других нозологических единицах. Реже эксперты идентифицировали другие сосудистые дерматоскопические признаки: полиморфные, древовидные и точечные сосуды (Таблица 62). Эксперты не идентифицировали при простом лентиго клубочковые, радиальные, сосуды-запятыя и сосуды-шпильки.

При анализе экспертами дерматоскопических изображений лихеноидного и себорейного кератозов были зафиксированы лишь единичные ответы только по одному сосудистому дерматоскопическому признаку – тонкие извитые сосуды.

Таким образом, статистически значимых сосудистых дерматоскопических признаков в пределах каждой нозологии плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи установить не удалось. Несмотря на отсутствие статистических различий в ответах экспертов при анализе дерматоскопических изображений, отмечается наложение идентичных сосудистых дерматоскопических признаков (тонкие извитые и полиморфные сосуды) при плоских пигментированных новообразованиях кожи области головы и шеи.

В результате анализа отдельных сосудистых дерматоскопических признаков при сравнении всех нозологий плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи максимальное общее значение ответов экспертов встречалось при идентификации тонких извитых сосудов – 157 (39,5%) (Таблица 55).

В 32,48% при лентиго меланоме встречались тонкие извитые сосуды, что чаще, но статистически незначимо, по сравнению с другими нозологическими единицами ($p < 0,05$). Также часто и сопоставимо по количеству ответов эксперты идентифицировали тонкие извитые сосуды при злокачественном лентиго и актиническом кератозе (17,19% и 17,83% соответственно) ($p > 0,05$) (Таблица 63). Менее чем в 10% эксперты обнаруживали этот сосудистый дерматоскопический признак при болезни Боуэна, простом лентиго, поверхностно распространяющейся меланоме, актиническом лентиго и лихеноидном кератозе. Единичный ответ был зафиксирован при идентификации тонких извитых сосудов при себорейном кератозе.

Частая идентификация экспертами тонких извитых сосудов при лентиго меланоме объясняется особенностями архитектуры строения и наличием инвазивного компонента опухоли.

Таблица 63 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «тонкие извитые сосуды» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Тонкие извитые сосуды	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	28	17,83%
Актиническое лентиго	7	4,46%
Болезнь Боуэна	13	8,28%
Другое	10	6,37%
Злокачественное лентиго	27	17,19%
Лихеноидный кератоз	2	1,27%
Лентиго меланомы	51	32,48%
Простое лентиго	11	7,01%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	7	4,47%
Себорейный кератоз	1	0,64%
ВСЕГО	157	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Полиморфные сосуды при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи эксперты идентифицировали 107 раз (26,9%) (Таблица 64). При лентиго меланоме эксперты идентифицировали сосудистый дерматоскопический признак «полимофрные сосуды» в 53,27%, что чаще, но статистически неразлично, чем при других нозологических единицах. Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по идентификации полимофрных сосудов при остальных нозологиях также обнаружено не было ($p > 0,05$). При этом часто эксперты обнаруживали этот сосудистый дерматоскопический признак при другом злокачественном меланоцитарном новообразовании: при злокачественном лентиго – в 13,08%, что сопоставимо по значениям с актиническом кератозом (11,22% ответов экспертов). Реже, но статистически незначимо, менее чем в 10%, эксперты идентифицировали полимофрные сосуды при поверхностно распространяющейся меланоме, актиническом лентиго, простом лентиго и болезни Боуэна. При оценке дерматоскопических изображений лихеноидного и себорейного кератозов эксперты не обнаруживали полимофрные сосуды.

Таблица 64 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «полиморфные сосуды» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Полиморфные сосуды	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	12	11,22%
Актиническое лентиго	5	4,67%
Болезнь Боуэна	3	2,80%
Другое	5	4,67%
Злокачественное лентиго	14	13,08%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	57	53,27%
Простое лентиго	4	3,74%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	7	6,55%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	107	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При идентификации сосудистого дерматоскопического признака «древовидные сосуды» статистических различий между всеми нозологическими единицами плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи обнаружено не было. Максимальное значение ответов (51,28%) экспертов было при лентиго меланоме. Реже, в 23,08% ответов экспертов, встречались древовидные сосуды при актиническом лентиго, и в менее 10% – при злокачественном лентиго, актиническом кератозе и простом лентиго (Таблица 65). Единичные ответы по идентификации этого сосудистого дерматоскопического признака были при поверхностно распространяющейся меланоме. Эксперты не идентифицировали древовидные сосуды при болезни Боуэна, лихеноидном и себорейном кератозах.

Таблица 65 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «древовидные сосуды» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Древовидные сосуды	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	3	7,69%
Актиническое лентиго	9	23,08%
Болезнь Боуэна		
Другое		

Продолжение Таблицы 65

Диагноз	Древовидные сосуды	
	Абс. зн.	%
Злокачественное лентиго	4	10,26%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	20	51,28%
Простое лентиго	2	5,13%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	1	2,56%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	39	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Сосудистый дерматоскопический признак «точечные сосуды» был идентифицирован экспертами при всех исследуемых нозологических единицах в 8,7% (Таблица 66). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по этому сосудистому дерматоскопическому признаку обнаружено не было ($p > 0,05$).

Большое количество ответов экспертов при идентификации точечных сосудов среди плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи отмечалось при лентиго меланоме (31,43%) (Таблица 66). При злокачественном лентиго, поверхностно распространяющейся меланоме и болезни Боуэна этот сосудистый дерматоскопический признак обнаруживался экспертами от 10 до 20%. Единичные ответы экспертов были зафиксированы при простом лентиго. Эксперты ни разу не идентифицировали точечные сосуды при актиническом лентиго, себорейном, лихеноидном и актиническом кератозе.

Таблица 66 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «точечные сосуды» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Точечные сосуды	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз		
Актиническое лентиго		
Болезнь Боуэна	6	17,14%
Другое	3	8,57%
Злокачественное лентиго	8	22,86%

Продолжение Таблицы 66

Диагноз	Точечные сосуды	
	Абс. зн.	%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	11	31,43%
Простое лентиго	1	2,86%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	6	17,14%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	35	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Еще реже, чем точечные сосуды, эксперты обнаруживали клубочковые сосуды при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи (лишь в 6,3%), при этом статистической разницы между значениями ответов экспертов при разных нозологических единицах при этом признаке обнаружить не удалось ($p > 0,05$) (Таблица 67).

Одними из высоких показателей ответов экспертов, полученных при анализе сосудистого дерматоскопического признака, «клубочковые сосуды» были в результате его идентификации при лентиго меланоме и болезни Боуэна (по 40%), а единичные ответы экспертов были зафиксированы при актиническом кератозе, актиническом лентиго, злокачественном лентиго, поверхностно распространяющейся меланоме (Таблица 67). При простом лентиго, лихеноидном и себорейном кератозах эксперты ни разу не идентифицировали клубочковые сосуды.

Таблица 67 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «клубочковые сосуды» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Клубочковые сосуды	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	1	4,00%
Актиническое лентиго	1	4,00%
Болезнь Боуэна	10	40,00%
Другое	1	4,00%
Злокачественное лентиго	1	4,00%
Лихеноидный кератоз		

Продолжение Таблицы 67

Диагноз	Клубочковые сосуды	
	Абс. зн.	%
Лентиго меланомы	10	40,00%
Простое лентиго		
Поверхностно распространяющаяся меланомы	1	4,00%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	25	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Сосуды-запяты эксперты идентифицировали в 3,3% (Таблица 68). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по этому сосудистому дерматоскопическому признаку между разными нозологическими единицами обнаружено не было ($p > 0,05$).

Сосудистый дерматоскопический признак «сосуды-запяты» был идентифицирован экспертами при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи 13 раз, из них максимальное значение ответов отмечалось при злокачественном лентиго (53,85%). Реже, в 38,46% ответах экспертов, сосуды-запяты встречались при лентиго меланоме и в 1 случае – при актиническом лентиго. Не было зафиксировано экспертами ни одного случая сосудов-запятых при болезни Боуэна, поверхностно распространяющейся меланомы, простом лентиго, актиническом, себорейном и лихеноидном кератозах (Таблица 68).

Таблица 68 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «сосуды-запяты» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Сосуды-запяты	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз		
Актиническое лентиго	1	7,69%
Болезнь Боуэна		
Другое		
Злокачественное лентиго	7	53,85%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	5	38,46%
Простое лентиго		
Поверхностно распространяющаяся меланомы		

Продолжение Таблицы 68

Диагноз	Сосуды-запяты	
	Абс. зн.	%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	13	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Эксперты обнаруживали сосудистый дерматоскопический признак «радиальные сосуды» в 2,8% ответов. В результате статистического анализа разница в количестве ответов по идентификации этого признака между плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи не была обнаружена ($p > 0,05$) (Таблица 69). Чаще эксперты обнаруживали радиальные сосуды при лентиго меланоме и злокачественном лентиго (35,36% и 27,27% ответов экспертов соответственно). Два ответа экспертов по идентификации радиальных сосудов было зафиксировано при актиническом кератозе (18,18%). Однократно эксперты обнаруживали этот сосудистый дерматоскопический признак при актиническом лентиго. При болезни Боуэна, поверхностно распространяющейся меланоме, простом лентиго, лихеноидном и себорейном кератозах экспертами не идентифицировались радиальные сосуды ни в одном случае.

Таблица 69 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «радиальные сосуды» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Радиальные сосуды	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	2	18,18%
Актиническое лентиго	1	9,09%
Болезнь Боуэна		
Другое	1	9,10%
Злокачественное лентиго	3	27,27%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланома	4	36,36%
Простое лентиго		
Поверхностно распространяющаяся меланома		

Продолжение Таблицы 69

Диагноз	Радиальные сосуды	
	Абс. зн.	%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	11	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Редкие ответы экспертов отмечались в отношении сосудистого дерматоскопического признака «сосуды-шпильки» (2,7%). Статистический анализ продемонстрировал, что чаще среди ответов экспертов этот признак встречался при лентиго меланоме (63,64%) (Таблица 70). Ни в одном случае эксперты не идентифицировали этот сосудистый дерматоскопический признак при актиническом кератозе, лихеноидном кератозе, простом лентиго, поверхностно распространяющейся меланоме, себорейном кератозе. При остальных нозологических единицах (злокачественное лентиго, болезнь Боуэна, актиническое лентиго) ответы экспертов были единичными.

Таблица 70 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «сосуды-шпильки» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Сосуды-шпильки	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз		
Актиническое лентиго	1	9,09%
Болезнь Боуэна	1	9,09%
Другое	1	9,09%
Злокачественное лентиго	1	9,09%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланома	7	63,64%
Простое лентиго		
Поверхностно распространяющаяся меланома		
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	11	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

С учетом статистического анализа ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков высокая частота их встречаемости

была зафиксирована при плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразованиях кожи головы и шеи – лентиго меланоме и злокачественном лентиго.

Итоговые сводные результаты по проведенному статистическому анализу ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков представлены в Таблице 71. Из нее следует, что статистически значимых отличий по сосудистым дерматоскопическим признакам между нозологическими единицами обнаружено не было. Тонкие извитые сосуды при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи обнаруживаются экспертами статистически чаще по сравнению с другими сосудистыми дерматоскопическими признаками.

Основные дифференциально-диагностические дерматоскопические критерии между плоскими пигментированными новообразованиями кожи области головы и шеи, отличающимися злокачественные меланоцитарные новообразования, из группы сосудистых дерматоскопических признаков, установлено не было.

При статистическом сравнении групп доброкачественных и злокачественных, меланоцитарных и немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи по ответам экспертов различий установлено не было ($p=0,4109$ и $0,881$ соответственно) (Таблицы 72, 73).

В подгруппах меланоцитарных злокачественных и немеланоцитарных злокачественных, меланоцитарных доброкачественных и немеланоцитарных доброкачественных, а также меланоцитарных доброкачественных и немеланоцитарных злокачественных статистической значимости по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков установлено не было ($p=0,4778$, $0,2187$, $0,7780$ и $0,5925$ соответственно) (Таблицы 74–77).

Таблица 71 – Количество ответов экспертов при оценке сосудистых дерматоскопических признаков плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Сосудистый признак	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	Всего
древовидные	3	9			4		20	2	1		39
запятые		1			7		5				13
клубочковые	1	1	10	1	1		10		1		25
полиморфные	12	5	3	5	14		57	4	7		107
радиальные	2	1		1	3		4				11
тонкие извитые	28	7	13	10	27	2	51	11	7	1	157
точечные			6	3	8		11	1	6		35
шпильки		1	1	1	1		7				11
ВСЕГО	46	25	33	21	65	2	165	18	22	1	398
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков в пределах одной нозологической единицы, $p < 0,05$										
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков между нозологическими единицами, $p < 0,05$										
	отсутствие ответов экспертов										

Таблица 72 – Сравнение ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков между группами доброкачественных и злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Сосудистый признак	Доброкачественные					Злокачественные					p	
	ПЛ	АК	АЛ	СК	ЛК	ВСЕГО	ББ	ЛМ	ЗЛ	ПРМ		ВСЕГО
древовидные	2	3	9			14		20	4	25	49	0,859
запятые			1			1		5	7	12	24	-
клубочковые		1	1			2	10	10	1	12	33	-
полиморфные	4	12	5			21	3	57	14	78	152	0,348
радиальные		2	1			3		4	3	7	14	-
тонкие извитые	11	28	7	2	1	49	13	51	27	85	176	0,859
точечные	1					1	6	11	8	25	50	-
шпильки			1			1	1	7	1	8	17	-
ВСЕГО	18	46	25	2	1	92	33	165	65	252	515	0,4109
	статистически значимо, $p < 0,05$											
	отсутствие ответов экспертов											

Таблица 73 – Сравнение ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков между группами меланоцитарных и немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Сосудистый признак	Немеланоцитарные					Меланоцитарные					р	
	ББ	АК	АЛ	СК	ЛК	ВСЕГО	ПЛ	ЛМ	ЗЛ	ПРМ		ВСЕГО
древовидные		3	9			12	2	20	4	25	27	0,762
запятые			1			1		5	7	12	12	-
клубочковые	10	1	1			12		10	1	12	12	0,395
полиморфные	3	12	5			20	4	57	14	78	82	0,537
радиальные		2	1			3		4	3	7	7	-
тонкие извитые	13	28	7	2	1	51	11	51	27	85	96	0,322
точечные	6					6	1	11	8	25	26	-
шпильки	1		1			2		7	1	8	8	-
ВСЕГО	33	46	25	2	1	107	18	165	65	252	270	0,881
	статистически значимо, $p < 0,05$											
	отсутствие ответов экспертов											

Таблица 74 – Сравнение ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков между группами злокачественных меланоцитарных и доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Сосудистый признак	Меланоцитарные злокачественные				Немеланоцитарные доброкачественные					p
	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	АЛ	СК	ЛК	АК	ВСЕГО	
древовидные	47	149	17	213	9			3	12	0,793
запятые	58	123	19	200	1				1	-
клубочковые	137	275	38	450	1			1	2	-
полиморфные	61	136	26	223	5			12	17	0,469
радиальные	88	149	40	277	1			2	3	-
тонкие извитые	21	40	5	66	7	2	1	28	38	0,713
точечные	56	98	16	170					0	-
шпильки	11	19	1	31	1				1	-
ВСЕГО	479	989	162	1630	46	25	2	46	119	0,4778
	статистически значимо, $p < 0,05$									
	отсутствие ответов экспертов									

Таблица 75 – Сравнение ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков между группами злокачественных меланоцитарных и злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Сосудистый признак	Меланоцитарные злокачественные				Немеланоцитарные злокачественные		p
	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	ББ	ВСЕГО	
древовидные	47	149	17	213		0	-
запятые	58	123	19	200		0	-
клубочковые	137	275	38	450	10	10	0,094
полиморфные	61	136	26	223	3	3	-
радиальные	88	149	40	277		0	-
тонкие извитые	21	40	5	66	13	13	-
точечные	56	98	16	170	6	6	-
шпильки	11	19	1	31	1	1	-
ВСЕГО	479	989	162	1630	33	33	0,2187
	статистически значимо, $p < 0,05$						
	отсутствие ответов экспертов						

Таблица 76 – Сравнение ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков между группами доброкачественных меланоцитарных и доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Сосудистый признак	Меланоцитарные доброкачественные		Немеланоцитарные доброкачественные				р	
	ПЛ	ВСЕГО	АЛ	СК	ЛК	АК		ВСЕГО
древовидные	2	2	9			3	12	-
запятые		0	1				1	-
клубочковые		0	1			1	2	-
полиморфные	4	4	5			12	17	0,747
радиальные		0	1			2	3	-
тонкие извитые	11	11	7	2	1	28	38	0,622
точечные	1	1					0	-
шпильки		0	1				1	-
ВСЕГО	18	18	46	25	2	46	119	0,7780
	статистически значимо, $p < 0,05$							
	отсутствие ответов экспертов							

Таблица 77 – Сравнение ответов экспертов по идентификации сосудистых дерматоскопических признаков между группами доброкачественных меланоцитарных и злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Сосудистый признак	Меланоцитарные доброкачественные		Немеланоцитарные злокачественные		p
	ПЛ	ВСЕГО	ББ	ВСЕГО	
древовидные	2	2		0	-
запятые		0		0	-
клубочковые		0	10	10	-
полиморфные	4	4	3	3	-
радиальные		0		0	-
тонкие извитые	11	11	13	13	-
точечные	1	1	6	6	-
шпильки		0	1	1	-
ВСЕГО	18	18	33	33	0,5925
	статистически значимо, $p < 0,05$				
	отсутствие ответов экспертов				

Дополнительных дифференциально-диагностических дерматоскопических критериев между подгруппами плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи, отличающих злокачественные меланоцитарные новообразования, из группы сосудистых дерматоскопических признаков установлено не было.

3.2.3. Результаты анализа частоты встречаемости специфических для области головы и шеи дерматоскопических признаков при оценке экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Для оценки экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи были использованы специфические для области головы и шеи признаки, представленные на Рисунке 13.

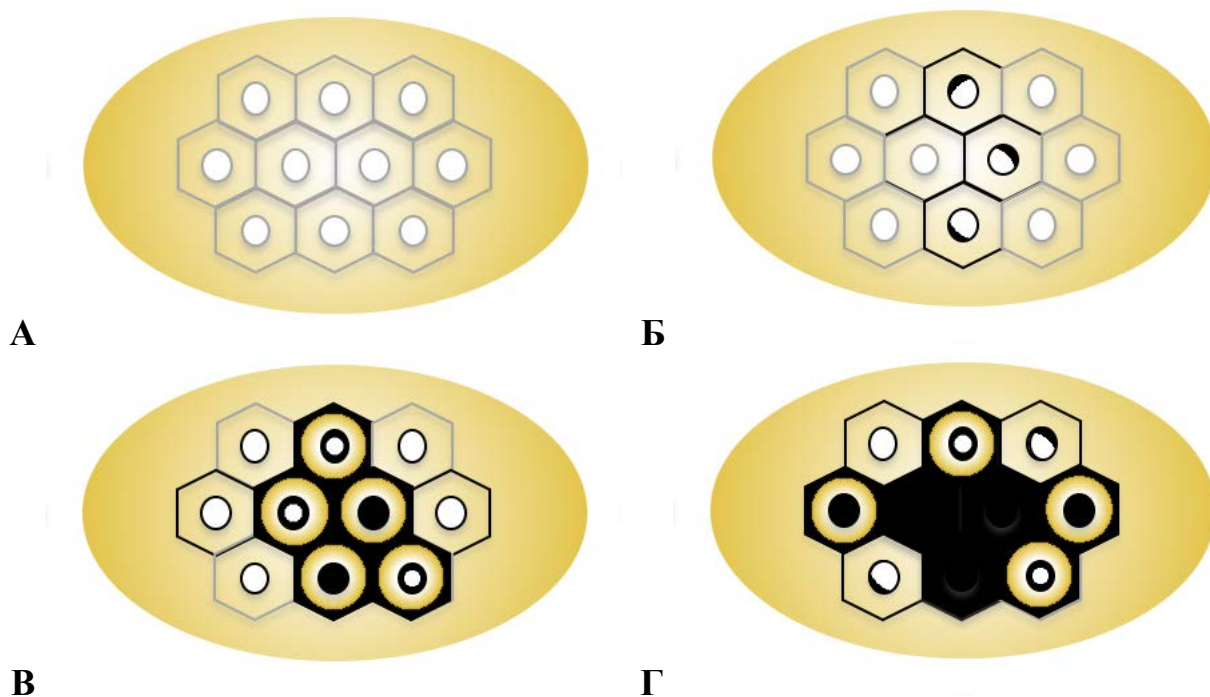


Рисунок 13 – Специфические для области головы и шеи дерматоскопические признаки: псевдопигментная сеть (А), кольцевидные структуры, ромбовидные структуры (Б), пигментированные фолликулярные отверстия (В), асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия (Г)

Оценивая дерматоскопические изображения плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, статистически значимо чаще эксперты идентифицировали комплекс признаков при злокачественных меланоцитарных новообразованиях кожи (Таблица 78). Статистически значимы были различия между лентиго меланомой и злокачественным лентиго и другими плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи, однако, между этими двумя нозологическими единицами различий установлено не было ($p=0,0996$).

Таблица 78 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Специфические признаки	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	Всего
ВСЕГО	252	80	88	186	479	15	989	58	162	35	252
%	10,8	3,4	3,8	7,9	20,4	0,6	42,2	2,5	6,9	1,5	
статистически значимо, $p<0,05$											

В результате анализа экспертами дерматоскопических изображений всех плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи из комплекса специфических дерматоскопических признаков статистически значимо преобладали кольцевидные структуры и псевдопигментная сеть ($p<0,05$) (Таблица 79). При этом кольцевидные структуры статистически чаще обнаруживались на дерматоскопических изображениях всех нозологических единиц в сравнении с псевдопигментной сетью ($p<0,0001$). При анализе дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи минимальное количество раз эксперты идентифицировали участки с розовыми ромбовидными структурами.

В результате анализа специфических дерматоскопических признаков, встречающихся при отдельных нозологиях плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, максимальное общее значение ответов экспертов встречалось при лентиго меланоме – 42,2% (Таблица 80).

Таблица 79 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических признаков отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Специфические дерматоскопические признаки	Кольцевидно-точечные структуры	Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	Кольцевидные структуры	Пигментированные фолликулярные отверстия	Псевдопигментная сеть (коричневая)	Псевдопигментная сеть (розовая)	Пигментированные ромбовидные структуры	Розовые ромбовидные структуры	Всего
ВСЕГО	266	284	661	306	421	133	221	52	2344
%	11,35	12,12	28,19	13,05	17,96	5,67	9,44	2,22	
статистически значимо, $p < 0,05$									

Таблица 80 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений лентиго меланомы кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Лентиго меланома	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры	149	15,06%
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	123	12,44%
Кольцевидные структуры	275	27,81%
Пигментированные фолликулярные отверстия	136	13,75%
Псевдопигментная сеть (коричневая)	149	15,07%
Псевдопигментная сеть (розовая)	40	4,04%
Ромбовидные структуры (коричневые)	98	9,91%
Ромбовидные структуры (розовые)	19	1,92%
ВСЕГО	989	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Статистически чаще при лентиго меланоме идентифицировались кольцевидные структуры по сравнению со всеми специфическими дерматоскопическими признаками. От 10 до 15% ответов экспертов касались коричневой псевдопигментной сети, кольцевидно-точечных структур и пигментированных и асимметрично пигментированных фолликулярных

отверстий, статистических различий при этом не было. При лентиго меланоме эксперты редко идентифицировали коричневые и розовые ромбовидные структуры, розовую псевдопигментную сеть ($p < 0,0001$) (Таблица 80).

Частая идентификация экспертами кольцевидных структур при лентиго меланоме объясняется особенностями архитектуры строения кожи области головы и шеи, характеризующейся высокой плотностью пило-себоцейных комплексов.

При злокачественном лентиго эксперты идентифицировали специфические дерматоскопические признаки в 20,4% (Таблица 81).

Таблица 81 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений злокачественного лентиго кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Злокачественное лентиго	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры	47	9,81%
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	58	12,11%
Кольцевидные структуры	137	28,60%
Пигментированные фолликулярные отверстия	61	12,73%
Пседопигментная сеть (коричневая)	88	18,37%
Псевдопигментная сеть (розовая)	21	4,38%
Ромбовидные структуры (коричневые)	56	11,70%
Ромбовидные структуры (розовые)	11	2,30%
ВСЕГО	479	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При анализе дерматоскопических изображений злокачественного лентиго в ответах экспертов статистически чаще и различимо между собой встречались кольцевидные структуры и коричневая псевдопигментная сеть. Статистических различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по остальным специфическим дерматоскопическим признакам обнаружено не было.

В результате анализа ответов экспертов статистически чаще, но неразличимо, при актиническом кератозе идентифицировались кольцевидные структуры и коричневая псевдопигментная сеть (Таблица 82). В 13,1%, что статистически незначимо, встречались на дерматоскопических изображениях участки розовой

псевдопигментной сети. Редко, менее чем в 10%, экспертами при актиническом кератозе идентифицировались другие специфические дерматоскопические признаки.

Эксперты как при инвазивных типах (лентиго меланомы) и при меланоме *in situ* (злокачественное лентиго), так и при актиническом кератозе идентифицировали однотипные специфические дерматоскопические признаки.

Таблица 82 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений актинического кератоза кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Актинический кератоз	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры	23	9,13%
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	24	9,52%
Кольцевидные структуры	70	27,78%
Пигментированные фолликулярные отверстия	25	9,92%
Псевдопигментная сеть (коричневая)	53	21,03%
Псевдопигментная сеть (розовая)	33	13,10%
Ромбовидные структуры (коричневые)	16	6,35%
Ромбовидные структуры (розовые)	8	3,17%
ВСЕГО	252	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При поверхностно-распространяющейся меланоме статистически чаще эксперты обнаруживали коричневую псевдопигментную сеть (Таблица 83). Однако, статистических различий с кольцевидными структурами по сравнению с остальными специфическими дерматоскопическими признаками не установлено ($p=0,9$). В диапазоне от 10 до 16% ответов, что статистически незначимо, встречались остальные пигментированные специфические дерматоскопические признаки и редко, менее чем в 3% экспертами при поверхностно распространяющейся меланоме идентифицировались розовые (Таблица 83).

Эксперты как при инвазивной поверхностно распространяющейся меланоме и при меланоме *in situ*, так и при актиническом кератозе идентифицировали одинаковый специфический дерматоскопический признак.

Таблица 83 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений поверхностно распространяющейся меланомы кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Поверхностно распространяющаяся меланома	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры	17	10,49%
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	19	11,73%
Кольцевидные структуры	38	23,46%
Пигментированные фолликулярные отверстия	26	16,05%
Пседопигментная сеть (коричневая)	40	24,69%
Псевдопигментная сеть (розовая)	5	3,09%
Ромбовидные структуры (коричневые)	16	9,88%
Ромбовидные структуры (розовые)	1	0,61%
ВСЕГО	162	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Болезнь Боуэна характеризуется специфическими дерматоскопическими признакам из паттерн-анализа лишь в 3,8%. Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по специфическим дерматоскопическим признакам обнаружено не было (Таблица 84).

Таблица 84 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений болезни Боуэна кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Болезнь Боуэна	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры	5	5,68%
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	8	9,09%
Кольцевидные структуры	30	34,10%
Пигментированные фолликулярные отверстия	10	11,36%
Пседопигментная сеть (коричневая)	13	14,77%
Псевдопигментная сеть (розовая)	13	14,77%
Ромбовидные структуры (коричневые)	4	4,55%
Ромбовидные структуры (розовые)	5	5,68%
ВСЕГО	88	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Большое количество ответов экспертов при анализе дерматоскопических изображений болезни Боуэна кожи области головы и шеи отмечалось при идентификации кольцевидных структур (Таблица 84).

Еще реже, чем при болезни Боуэна, эксперты обнаруживали специфические дерматоскопические признаки при актиническом лентиго (лишь в 3,4%), при этом статистической разницы между значениями ответов экспертов при разных признаках при этой патологии обнаружить не удалось ($p>0,05$) (Таблица 85).

Одними из высоких показателей ответов экспертов, полученных при анализе дерматоскопических изображений актинического лентиго кожи области головы и шеи, так же как и при других выше описанных нозологических единицах, были при идентификации кольцевидных структур и коричневой псевдопигментной сети, при этом получены единичные ответы при остальных специфических дерматоскопических признаках (Таблица 85).

Таблица 85 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений актинического лентиго кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Актиническое лентиго	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры	7	8,75%
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	12	15,00%
Кольцевидные структуры	21	26,25%
Пигментированные фолликулярные отверстия	8	10,00%
Псевдопигментная сеть (коричневая)	16	20,00%
Псевдопигментная сеть (розовая)	5	6,25%
Ромбовидные структуры (коричневые)	8	10,00%
Ромбовидные структуры (розовые)	3	3,75%
ВСЕГО	80	100
	статистически значимо, $p<0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При простом лентиго отмечались единичные ответы экспертов в отношении специфических дерматоскопических признаков – 2,5% ответов. Статистический анализ продемонстрировал отсутствие разницы между ответами экспертов при

оценке специфических дерматоскопических признаков при простом лентиго ($p>0,05$) (Таблица 86).

В результате анализа дерматоскопических изображений простого лентиго кожи области головы и шеи эксперты чаще идентифицировали кольцевидные структуры и коричневую псевдопигментную сеть, что соответствовало соотношению ответов при других нозологических единицах. Другие специфические дерматоскопические признаки анализа признаков были отмечены экспертами в единичных ответах (Таблица 86).

Таблица 86 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений простого лентиго кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Простое лентиго	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры		
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	5	8,62%
Кольцевидные структуры	17	29,31%
Пигментированные фолликулярные отверстия	11	18,97%
Пседопигментная сеть (коричневая)	14	24,14%
Псевдопигментная сеть (розовая)	6	10,34%
Ромбовидные структуры (коричневые)	2	3,45%
Ромбовидные структуры (розовые)	3	5,17%
ВСЕГО	58	100
	статистически значимо, $p<0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

При себорейном кератозе эксперты обнаруживали специфические дерматоскопические признаки в 1,5% ответов. В результате статистического анализа разница в количестве ответов между идентифицированными специфическими дерматоскопическими признаками при себорейном кератозе не была обнаружена ($p>0,05$) (Таблица 87). Эксперты при себорейном кератозе чаще обнаруживали кольцевидные структуры и коричневую псевдопигментную сеть, в единичных случаях – пигментированные фолликулярные отверстия и ромбовидные структуры. Другие специфические дерматоскопические признаки при себорейном кератозе эксперты не обнаруживали.

Таблица 87 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений себорейной кератомы кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Себорейная кератома	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры		
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	6	17,14%
Кольцевидные структуры	11	31,43%
Пигментированные фолликулярные отверстия	6	17,14%
Пседопигментная сеть (коричневая)	9	25,72%
Псевдопигментная сеть (розовая)		
Ромбовидные структуры (коричневые)	3	8,57%
Ромбовидные структуры (розовые)		
ВСЕГО	35	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Эксперты идентифицировали специфические дерматоскопические признаки при лихеноидном кератозе лишь в 0,6% ответов. Статистическая разница между идентифицируемыми специфическими дерматоскопическими признаками при лихеноидном кератозе не была обнаружена ($p > 0,05$). При лихеноидном кератозе эксперты идентифицировали кольцевидно-точечные и кольцевидные структуры, розовую псевдопигментную сеть и в единичных случаях – асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия и розовые ромбовидные структуры (Таблица 88). Остальные специфические дерматоскопические признаки при лихеноидном кератозе экспертами идентифицированы не были.

Таблица 88 – Количество ответов экспертов при оценке специфических дерматоскопических изображений лихеноидного кератоза кожи области головы и шеи

Специфические признаки	Лихеноидный кератоз	
	Абс. зн.	%
Кольцевидно-точечные структуры	5	33,33%
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	1	6,67%
Кольцевидные структуры	3	20,00%
Пигментированные фолликулярные отверстия		
Пседопигментная сеть (коричневая)	2	13,33%
Псевдопигментная сеть (розовая)	3	20,00%

Продолжение Таблицы 88

Специфические признаки	Лихеноидный кератоз	
	Абс. зн.	%
Ромбовидные структуры (коричневые)		
Ромбовидные структуры (розовые)	1	6,67%
ВСЕГО	15	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

В результате оценки ответов экспертов при использовании ими специфических дерматоскопических признаков в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи статистически чаще при лентиго меланоме, злокачественном лентиго и пигментированной форме актинического кератоза были идентифицированы кольцевидные структуры и коричневая псевдопигментная сеть. Несмотря на отсутствие статистических различий в ответах экспертов при анализе дерматоскопических изображений остальных нозологических единиц, отмечается наложение идентичных специфических дерматоскопических признаков при плоских пигментированных новообразованиях кожи области головы и шеи.

В результате анализа частоты встречаемости отдельных специфических дерматоскопических признаков при сравнении всех нозологий плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи максимальное общее значение ответов экспертов встречалось при идентификации кольцевидных структур – 661 (28,19%) (Таблица 89).

Статистически чаще при лентиго меланоме и злокачественном лентиго встречались в ответах экспертов кольцевидные структуры по сравнению с другими нозологическими единицами, однако различий между ними не было ($p=0,29$). При сравнении ответов экспертов по признаку кольцевидных структур при злокачественном лентиго и актиническом кератозе также статистических различий не было ($p=0,09$). Статистические различия по идентификации кольцевидных структур экспертами были установлены при сравнении остальных нозологических единиц, где p менее 0,05. Менее чем в 10% эксперты обнаруживали этот

дерматоскопический признак при поверхностно распространяющейся меланоме, простом лентиго и всех немеланоцитарных новообразованиях (Таблица 89).

Частая идентификация экспертами кольцевидных структур при лентиго меланоме и злокачественном лентиго объясняется особенностями архитектуры строения кожи области головы и шеи.

Таблица 89 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «кольцевидные структуры» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Кольцевидные структуры	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	70	10,59%
Актиническое лентиго	21	3,18%
Болезнь Боуэна	30	4,54%
Другое	59	8,93%
Злокачественное лентиго	137	20,73%
Лихеноидный кератоз	3	0,45%
Лентиго меланомы	275	41,60%
Простое лентиго	17	2,57%
Поверхностно распространяющаяся меланома	38	5,75%
Себорейный кератоз	11	1,66%
ВСЕГО	661	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Коричневую псевдопигментную сеть при плоских пигментированных новообразованиях головы и шеи эксперты идентифицировали в 17,96%. При лентиго меланоме и злокачественном лентиго эксперты идентифицировали специфический дерматоскопический признак «коричневая псевдопигментная сеть» в 35,39%, и 20,9% соответственно, что статистически чаще, чем при других нозологических единицах. Однако, статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов между лентиго меланомой и злокачественным лентиго обнаружено не было ($p=0,96$). При этом часто эксперты обнаруживали этот дерматоскопический признак при актиническом кератозе (12,59%), но при сравнении с лентиго меланомой и злокачественным лентиго были установлены статистические различия ($p=0,05$ и $p=0,03$ соответственно). Менее

чем в 5% эксперты идентифицировали коричневую псевдопигментную сеть при простом лентиго и других немеланоцитарных новообразованиях (Таблица 90).

Таблица 90 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «псевдопигментная сеть (коричневая)» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Псевдопигментная сеть (коричневая)	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	53	12,59%
Актиническое лентиго	16	3,80%
Болезнь Боуэна	13	3,09%
Другое	37	8,79%
Злокачественное лентиго	88	20,90%
Лихеноидный кератоз	2	0,46%
Лентиго меланомы	149	35,39%
Простое лентиго	14	3,33%
Поверхностно распространяющаяся меланома	40	9,51%
Себорейный кератоз	9	2,14%
ВСЕГО	421	100
■ статистически значимо, $p < 0,05$		
■ отсутствие ответов экспертов		

При идентификации специфического дерматоскопического признака «пигментированные фолликулярные отверстия» статистически значимо был идентифицирован экспертами при лентиго меланоме по сравнению со всеми нозологическими единицами плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, кроме злокачественного лентиго ($p=0,12$). При сравнении количества ответов экспертов при других нозологических единицах между собой по этому признаку статистических различий установлено не было. Менее чем в 10% ответов экспертов встречались пигментированные фолликулярные отверстия при поверхностно распространяющейся меланоме, простом лентиго и других немеланоцитарных новообразованиях (Таблица 91). При лихеноидном кератозе исследуемый специфический дерматоскопический признак не был идентифицирован ни одним специалистом.

Таблица 91 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «пигментированные фолликулярные отверстия» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Пигментированные фолликулярные отверстия	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	25	8,17%
Актиническое лентиго	8	2,61%
Болезнь Боуэна	10	3,27%
Другое	23	7,52%
Злокачественное лентиго	61	19,93%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	136	44,44%
Простое лентиго	11	3,60%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	26	8,50%
Себорейный кератоз	6	1,96%
ВСЕГО	306	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Специфический дерматоскопический признак «асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия» был идентифицирован экспертами при всех исследуемых нозологических единицах в 12,12%. В 43,31% встречался этот признак в ответах экспертов при лентиго меланоме, что статистически значимо по сравнению с другими нозологическими единицами, кроме злокачественного лентиго ($p=0,13$). При сравнении ответов экспертов между остальными нозологиями статистически значимых различий по этому специфическому дерматоскопическому признаку обнаружено не было ($p > 0,05$). Менее чем в 10% ответов экспертов встречались асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия при поверхностно распространяющейся меланоме, простом лентиго и других немеланоцитарных новообразованиях (Таблица 92).

Таблица 92 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	24	8,45%
Актиническое лентиго	12	4,23%
Болезнь Боуэна	8	2,82%
Другое	28	9,86%
Злокачественное лентиго	58	20,42%
Лихеноидный кератоз	1	0,35%
Лентиго меланомы	123	43,31%
Простое лентиго	5	1,76%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	19	6,69%
Себорейный кератоз	6	2,11%
ВСЕГО	284	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Еще реже, чем асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия, эксперты обнаруживали кольцевидно-точечные структуры при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи (11,35%). При этом статистически значимое количество ответов экспертов по этому признаку было установлено при лентиго меланоме ($p < 0,05$). 17,67% ответов экспертов было зафиксировано при злокачественном лентиго, однако это было статистически реже, чем при лентиго меланоме ($p = 0,02$). Между другими плоскими пигментированными новообразованиями кожи области головы и шеи по кольцевидно-точечным структурам статистических различий установлено не было. Менее чем в 10% ответов экспертов встречались кольцевидно-точечные структуры при поверхностно распространяющейся меланоме и других немеланоцитарных новообразованиях. Эксперты ни в одном случае не идентифицировали этот специфический дерматоскопический признак при простом лентиго и себорейном кератозе (Таблица 93).

Таблица 93 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «кольцевидно-точечные структуры» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Кольцевидно-точечные структуры	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	23	8,65%
Актиническое лентиго	7	2,63%
Болезнь Боуэна	5	1,88%
Другое	13	4,89%
Злокачественное лентиго	47	17,67%
Лихеноидный кератоз	5	1,88%
Лентиго меланома	149	56,01%
Простое лентиго		
Поверхностно распространяющаяся меланома	17	6,39%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	266	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Коричневые ромбовидные структуры эксперты идентифицировали в 9,44%. Статистически значимо этот специфический дерматоскопический признак встречался в ответах экспертов при лентиго меланоме и злокачественном лентиго, но неразличимо между собой ($p=0,87$). Редко, менее чем в 10% ответов экспертов, коричневые ромбовидные структуры встречались при других нозологических единицах. Не было зафиксировано экспертами ни одного случая коричневых ромбовидных структур при лихеноидном кератозе (Таблица 94).

Таблица 94 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «ромбовидные структуры (коричневые)» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Ромбовидные структуры (коричневые)	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	16	7,24%
Актиническое лентиго	8	3,62%
Болезнь Боуэна	4	1,81%
Другое	18	8,15%
Злокачественное лентиго	56	25,34%
Лихеноидный кератоз		

Продолжение Таблицы 94

Диагноз	Ромбовидные структуры (коричневые)	
	Абс. зн.	%
Лентиго меланома	98	44,34%
Простое лентиго	2	0,91%
Поверхностно распространяющаяся меланома	16	7,24%
Себорейный кератоз	3	1,35%
ВСЕГО	221	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Эксперты обнаруживали специфический дерматоскопический признак «розовая псевдопигментная сеть» в 5,67% ответов. В результате статистического анализа разница в количестве ответов экспертов при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи не была обнаружена ($p > 0,05$). Чаще эксперты обнаруживали этот специфический дерматоскопический признак при лентиго меланоме, актиническом кератозе и злокачественном лентиго. Менее чем в 10% ответов экспертов была зафиксирована розовая псевдопигментная сеть при болезни Боуэна, простом лентиго, актиническом лентиго, поверхностно распространяющейся меланоме и лихеноидном кератозе. При себорейном кератозе кератозе экспертами не идентифицировался этот дерматоскопический признак ни в одном случае (Таблица 95).

Единичные ответы экспертов отмечались в отношении дерматоскопического признака «розовые ромбовидные структуры» (2,22%). Статистический анализ продемонстрировал, что среди ответов экспертов этот признак встречался статистически неразличимо при сравнении всех нозологических единиц ($p > 0,05$). Наиболее часто среди ответов экспертов встречались розовые ромбовидные структуры при лентиго меланоме, злокачественном лентиго и актиническом кератозе. Ни в одном случае эксперты не идентифицировали этот дерматоскопический признак при себорейном кератозе. При остальных нозологических единицах (поверхностно распространяющаяся меланома, простое лентиго и другие немеланоцитарные новообразования) ответы экспертов были единичными (Таблица 96).

Таблица 95 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «псевдопигментная сеть (розовая)» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Псевдопигментная сеть (розовая)	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	33	24,81%
Актиническое лентиго	5	3,76%
Болезнь Боуэна	13	9,77%
Другое	7	5,26%
Злокачественное лентиго	21	15,79%
Лихеноидный кератоз	3	2,26%
Лентиго меланома	40	30,08%
Простое лентиго	6	4,51%
Поверхностно распространяющаяся меланома	5	3,76%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	133	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Таблица 96 – Количество ответов экспертов при идентификации признака «ромбовидные структуры (розовые)» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Ромбовидные структуры (розовые)	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	8	15,39%
Актиническое лентиго	3	5,77%
Болезнь Боуэна	5	9,62%
Другое	1	1,92%
Злокачественное лентиго	11	21,15%
Лихеноидный кератоз	1	1,92%
Лентиго меланома	19	36,54%
Простое лентиго	3	5,77%
Поверхностно распространяющаяся меланома	1	1,92%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	52	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

С учетом статистического анализа количества ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков высокая частота их

встречаемости была зафиксирована при лентиго меланоме и злокачественном лентиго.

Итоговые сводные результаты по проведенному статистическому анализу ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков представлены в Таблице 97. Из нее следует, что статистически значимо лентиго меланому и злокачественное лентиго отличает от других плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи наличие кольцевидных структур и коричневая псевдопигментная сеть. При лентиго меланоме и злокачественном лентиго статистически чаще по сравнению с другими нозологическими единицами, но статистически неразлично между собой, экспертами обнаруживаются эти специфические дерматоскопические признаки.

Основными дифференциально-диагностическими дерматоскопическими критериями между плоскими пигментированными новообразованиями кожи области головы и шеи, отличающими лентиго меланому и злокачественное лентиго, из группы специфических дерматоскопических признаков являются при лентиго меланоме кольцевидные структуры и при злокачественном лентиго – кольцевидные структуры и псевдопигментная сеть.

При сравнении частоты встречаемости отдельных специфических дерматоскопических признаков между отдельными группами нозологий плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи по ответам экспертов статистически установлено, что специфические дерматоскопические признаки встречаются чаще при злокачественных новообразованиях ($p=0,004$) и из них: кольцевидные структуры, пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия ($p=0,023$, $0,021$ и $0,012$ соответственно) (Таблица 98). Необходимо отметить, что преобладающую группу злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи составляли новообразования меланоцитарного генеза.

Таблица 97 – 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										

Таблица 98 – Сравнение ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков между группами доброкачественных и злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Специфический признак	Доброкачественные						Злокачественные					p
	ПЛ	АК	АЛ	СК	ЛК	ВСЕГО	ББ	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	
Кольцевидно-точечные структуры		23	7	5		35	5	47	149	17	213	0,308
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	5	24	12	1	6	43	8	58	123	19	200	0,012
Кольцевидные структуры	17	70	21	3	11	105	30	137	275	38	450	0,023
Пигментированные фолликулярные отверстия	11	25	8		6	39	10	61	136	26	223	0,021
Пседопигментная сеть (коричневая)	14	53	16	2	9	80	13	88	149	40	277	0,078
Псевдопигментная сеть (розовая)	6	33	5	3		41	13	21	40	5	66	0,103
Ромбовидные структуры (коричневые)	2	16	8		3	27	4	56	98	16	170	0,181
Ромбовидные структуры (розовые)	3	8	3	1		12	5	11	19	1	31	0,635
ВСЕГО	58	252	80	15	35	382	88	479	989	162	1630	0,0049
	статистически значимо, p<0,05											
	отсутствие ответов экспертов											

При сравнении ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков между группами меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи головы и шеи статистически установлено, что исследуемые признаки чаще встречаются при новообразованиях меланоцитарного генеза ($p=0,02$) (Таблица 99). Статистически значимыми специфическими дерматоскопическими признаками, отличающими эти две подгруппы, явились кольцевидные структуры, пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия, коричневая и розовая псевдопигментная сеть ($p=0,03, 0,016, 0,032, 0,004$ и $0,043$ соответственно).

В подгруппах сравнения, в которых установлена статистическая значимость, явились меланоцитарные злокачественные и немеланоцитарные доброкачественные плоские пигментированные новообразования кожи головы и шеи ($p=0,005$) (Таблица 100). Среди статистически значимых специфических дерматоскопических признаков, которые отличали группу меланоцитарных злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, были установлены кольцевидные структуры, коричневая псевдопигментная сеть, пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия ($p=0,023, 0,029, 0,013$ и $0,026$ соответственно).

При сравнении подгрупп меланоцитарных злокачественных и немеланоцитарных злокачественных, меланоцитарных доброкачественных и немеланоцитарных доброкачественных, а также меланоцитарных доброкачественных и немеланоцитарных злокачественных новообразований статистической значимости по идентификации дерматоскопических признаков из паттерн-анализа установлено не было ($p=0,075, 0,801$ и $0,979$ соответственно) (Таблицы 101–103).

Таблица 99 – Сравнение ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков между группами меланоцитарных и немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Специфический признак	Немеланоцитарные						Меланоцитарные					p
	ББ	АК	АЛ	СК	ЛК	ВСЕГО	ПЛ	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	
Кольцевидно-точечные структуры	5	23	7	5		40		47	149	17	213	0,107
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	8	24	12	1	6	51	5	58	123	19	205	0,032
Кольцевидные структуры	30	70	21	3	11	135	17	137	275	38	467	0,03
Пигментированные фолликулярные отверстия	10	25	8		6	49	11	61	136	26	234	0,016
Пседопигментная сеть (коричневая)	13	53	16	2	9	93	14	88	149	40	291	0,004
Псевдопигментная сеть (розовая)	13	33	5	3		54	6	21	40	5	72	0,043
Ромбовидные структуры (коричневые)	4	16	8		3	31	2	56	98	16	172	0,091
Ромбовидные структуры (розовые)	5	8	3	1		17	3	11	19	1	34	0,638
ВСЕГО	88	252	80	15	35	470	58	479	989	162	1688	0,0027
	статистически значимо, p<0,05											
	отсутствие ответов экспертов											

Таблица 100 – Сравнение ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков между группами злокачественных меланоцитарных и доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Специфический признак	Меланоцитарные злокачественные				Немеланоцитарные доброкачественные					p
	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	АЛ	СК	ЛК	АК	ВСЕГО	
Кольцевидно-точечные структуры	47	149	17	213	23	7	5		35	0,244
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	58	123	19	200	24	12	1	6	43	0,026
Кольцевидные структуры	137	275	38	450	70	21	3	11	105	0,023
Пигментированные фолликулярные отверстия	61	136	26	223	25	8		6	39	0,013
Пседопигментная сеть (коричневая)	88	149	40	277	53	16	2	9	80	0,029
Псевдопигментная сеть (розовая)	21	40	5	66	33	5	3		41	0,089
Ромбовидные структуры (коричневые)	56	98	16	170	16	8		3	27	0,221
Ромбовидные структуры (розовые)	11	19	1	31	8	3	1		12	0,761
ВСЕГО	479	989	162	1630	252	80	15	35	382	0,005
	статистически значимо, $p < 0,05$									
	отсутствие ответов экспертов									

Таблица 101 – Сравнение ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков между группами злокачественных меланоцитарных и злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Специфический признак	Меланоцитарные злокачественные				Немеланоцитарные злокачественные		p
	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	ББ	ВСЕГО	
Кольцевидно-точечные структуры	47	149	17	213	5	5	0,192
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	58	123	19	200	8	8	0,287
Кольцевидные структуры	137	275	38	450	30	30	0,379
Пигментированные фолликулярные отверстия	61	136	26	223	10	10	-
Пседопигментная сеть (коричневая)	88	149	40	277	13	13	0,002
Псевдопигментная сеть (розовая)	21	40	5	66	13	13	0,077
Ромбовидные структуры (коричневые)	56	98	16	170	4	4	0,108
Ромбовидные структуры (розовые)	11	19	1	31	5	5	0,378
ВСЕГО	479	989	162	1630	88	88	0,075
	статистически значимо, $p < 0,05$						
	отсутствие ответов экспертов						

Таблица 102 – Сравнение ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков между группами доброкачественных меланоцитарных и доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Специфический признак	Меланоцитарные доброкачественные		Немеланоцитарные доброкачественные				p	
	ПЛ	ВСЕГО	АЛ	СК	ЛК	АК		ВСЕГО
Кольцевидно-точечные структуры			23	7	5		35	-
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	5	5	24	12	1	6	43	0,514
Кольцевидные структуры	17	17	70	21	3	11	105	0,948
Пигментированные фолликулярные отверстия	11	11	25	8		6	39	0,573
Пседопигментная сеть (коричневая)	14	14	53	16	2	9	80	-
Псевдопигментная сеть (розовая)	6	6	33	5	3		41	-
Ромбовидные структуры (коричневые)	2	2	16	8		3	27	-
Ромбовидные структуры (розовые)	3	3	8	3	1		12	-
ВСЕГО	58	58	252	80	15	35	382	0,801
	статистически значимо, $p < 0,05$							
	отсутствие ответов экспертов							

Таблица 103 – Сравнение ответов экспертов по идентификации специфических дерматоскопических признаков между группами доброкачественных меланоцитарных и злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Специфический признак	Меланоцитарные доброкачественные		Немеланоцитарные злокачественные		p
	ПЛ	ВСЕГО	ББ	ВСЕГО	
Кольцевидно-точечные структуры			5	5	-
Асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия	5	5	8	8	0,493
Кольцевидные структуры	17	17	30	30	0,86
Пигментированные фолликулярные отверстия	11	11	10	10	-
Пседопигментная сеть (коричневая)	14	14	13	13	-
Псевдопигментная сеть (розовая)	6	6	13	13	-
Ромбовидные структуры (коричневые)	2	2	4	4	-
Ромбовидные структуры (розовые)	3	3	5	5	-
ВСЕГО	58	58	88	88	0,979
	статистически значимо, $p < 0,05$				
	отсутствие ответов экспертов				

При сравнении между подгруппами плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи основные дерматоскопические критерии из группы специфических дерматоскопических признаков чаще встречались при злокачественных меланоцитарных, среди которых кольцевидные структуры и коричневая псевдопигментная сеть; дополнительными дифференциально-диагностическими дерматоскопическими критериями между подгруппами плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи, отличающими злокачественные меланоцитарные новообразования из группы специфических дерматоскопических признаков, являются пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия.

3.2.4. Результаты анализа частоты встречаемости новых дерматоскопических признаков при оценке экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Для оценки экспертами дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи были использованы новые дерматоскопические признаки, включающие комплекс дерматоскопических критериев, представленных на Рисунке 14.

В результате оценки дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи статистически чаще эксперты идентифицировали комплекс признаков при лентиго меланоме (Таблица 104). Была установлена статистическая разница между лентиго меланомой и другими нозологическими единицами ($p < 0,05$). При сравнении ответов экспертов в оценке дерматоскопических фотографий плоских пигментированных новообразований кожи, кроме лентиго меланомы, между собой по частоте встречаемости новых дерматоскопических признаков статистических различий установлено не было.

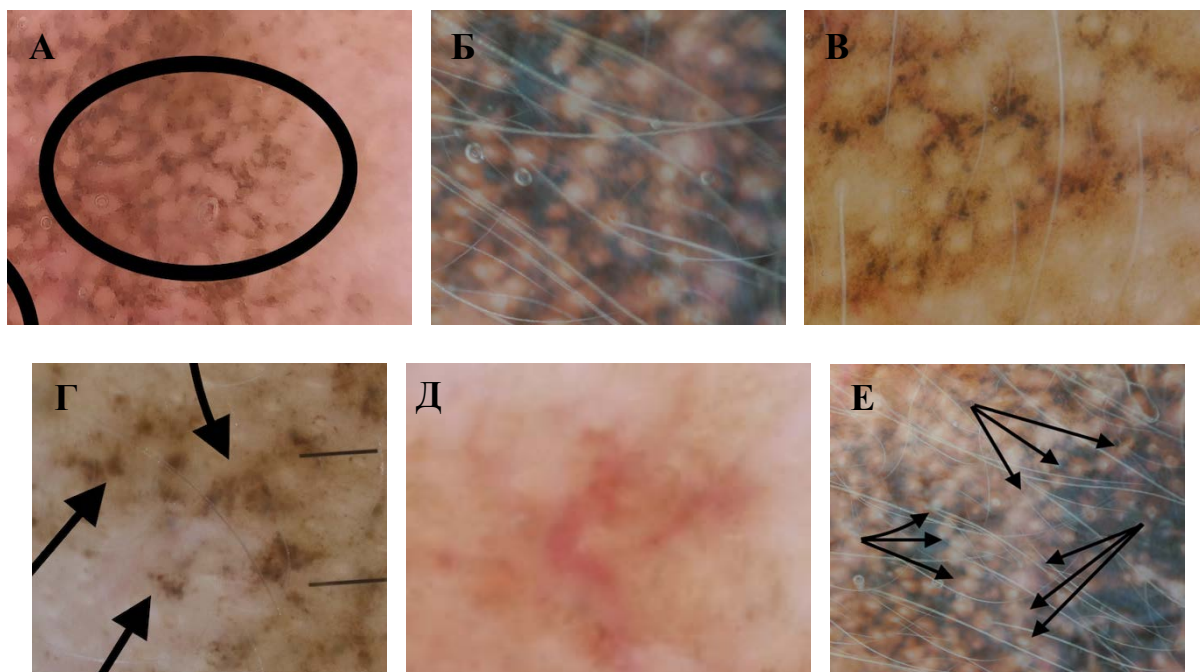


Рисунок 14 – Новые дерматоскопические признаки плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи: изменение формы фолликула (А), неравномерное расстояние между фолликулами (Б), перифолликулярные точки (В), галочки (Г), сосуды подковообразной формы (Д), нити жемчуга (Е)

Таблица 104 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Новые признаки	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	Всего
ВСЕГО	90	37	19	65	163	5	426	15	54	8	882
%	10,2	4,2	2,2	7,4	18,5	0,6	48,2	1,7	6,1	0,9	
статистически значимо, $p < 0,05$											

Эксперты, оценивая дерматоскопические изображения всех плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, среди комплекса новых дерматоскопических признаков статистически чаще идентифицировали изменение формы фолликула, неравномерное расстояние между фолликулами и перифолликулярные серые точки (Таблица 105). Однако при сравнении встречаемости этих признаков в ответах экспертов между собой статистических различий установлено не было ($p=0,38$, $0,06$ и $0,32$ соответственно).

Таблица 105 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений отдельных нозологий плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Галочки	Другое	Изменение формы фолликула	Неравномерное расстояние между фолликулами	Нити жемчуга	Перифолликулярные серые точки	Сосуды подковообразной формы	Всего
ВСЕГО	88	35	261	233	74	153	38	882
%	10,0	3,9	29,6	26,4	8,4	17,4	4,3	
статистически значимо, $p < 0,05$								

В результате анализа новых дерматоскопических признаков, встречающихся при отдельных нозологиях плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, на основании ответов максимальное общее значение ответов экспертов встречалось при лентиго меланоме – 48,2% (Таблица 106).

Таблица 106 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений лентиго меланомы кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Лентиго меланомы	
	Абс. зн.	%
Галочки	47	11,03%
Другое	10	2,35%
Изменение формы фолликула	111	26,06%
Неравномерное расстояние между фолликулами	110	25,82%
Нити жемчуга	44	10,33%
Перифолликулярные серые точки	83	19,48%
Сосуды подковообразной формы	21	4,93%
ВСЕГО	426	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Наиболее часто и статистически значимо по сравнению с другими новыми дерматоскопическими признаками при лентиго меланоме в ответах экспертов встречались изменение формы фолликула, неравномерное расстояние между фолликулами и перифолликулярные серые точки ($p < 0,05$). При сравнении этих

трех новых дерматоскопических признаков между собой статистических различий установлено не было ($p=0,94$, $0,51$ и $0,56$ соответственно).

В результате анализа ответов экспертов статистически чаще, но неразлично, при злокачественном лентиго идентифицировались изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между фолликулами (Таблица 107). На третьем месте по частоте встречаемости среди ответов экспертов были зафиксированы перифолликулярные серые точки, однако при сравнении с количеством ответов экспертов по идентификации признака «неравномерное расстояние между фолликулами» статистической разницы установлено не было ($p=0,09$). Редко, менее чем в 10%, экспертами при злокачественном лентиго идентифицировались другие новые дерматоскопические признаки (Таблица 107).

Эксперты как при инвазивной лентиго меланоме, так и при меланоме *in situ* (злокачественное лентиго) идентифицировали однотипные новые дерматоскопические признаки.

Таблица 107 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений злокачественного лентиго кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Злокачественное лентиго	
	Абс. зн.	%
Галочки	16	9,82%
Другое	3	1,84%
Изменение формы фолликула	59	36,20%
Неравномерное расстояние между фолликулами	49	30,06%
Нити жемчуга	8	4,91%
Перифолликулярные серые точки	25	15,34%
Сосуды подковообразной формы	3	1,83%
ВСЕГО	163	100
статистически значимо, $p<0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

При анализе ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков при актиническом кератозе они встречались в 10,2%. При актиническом кератозе чаще, но статистически незначимо, эксперты обнаруживали изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между

фолликулами ($p < 0,05$) (Таблица 108). Перифолликулярные серые точки идентифицировались экспертами в 16,67%. Редко, менее чем в 10%, экспертами при актиническом кератозе идентифицировались другие новые дерматоскопические признаки (Таблица 108).

Таблица 108 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений актинического кератоза кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Актинический кератоз	
	Абс. зн.	%
Галочки	6	6,67%
Другое	10	11,11%
Изменение формы фолликула	21	23,33%
Неравномерное расстояние между фолликулами	19	21,11%
Нити жемчуга	12	13,33%
Перифолликулярные серые точки	15	16,67%
Сосуды подковообразной формы	7	7,78%
ВСЕГО	90	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

При поверхностно распространяющейся меланоме эксперты идентифицировали новые дерматоскопические признаки в 6,1%. Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по новым дерматоскопическим признакам обнаружено не было ($p > 0,05$) (Таблица 109).

Наиболее часто при поверхностно распространяющейся меланоме специалисты идентифицировали изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между фолликулами (35,19% и 29,63% соответственно). Реже, от 10 до 20% ответов экспертов, встречались перифолликулярные серые точки и галочки. Единичные ответы экспертов были зафиксированы при обнаружении нитей жемчуга (Таблица 109).

Таблица 109 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений поверхностно распространяющейся меланомы кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Поверхностно распространяющаяся меланома	
	Абс. зн.	%
Галочки	6	11,11%
Другое	1	1,85%
Изменение формы фолликула	19	35,19%
Неравномерное расстояние между фолликулами	16	29,63%
Нити жемчуга	2	3,70%
Перифолликулярные серые точки	10	18,52%
Сосуды подковообразной формы		
ВСЕГО	54	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Актиническое лентиго характеризуется новыми дерматоскопическими признаками лишь в 4,2% (Таблица 110). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по новым дерматоскопическим признакам обнаружено не было ($p > 0,05$).

Максимальное количество ответов экспертов при анализе дерматоскопических изображений актинического лентиго кожи головы и шеи отмечалось при идентификации признака «изменение формы фолликула», реже – «неравномерное расстояние между фолликулами» и «перифолликулярные серые точки», единичные ответы (менее 10%) – остальные новые дерматоскопические признаки (Таблица 110).

Таблица 110 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений актинического лентиго кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Актиническое лентиго	
	Абс. зн.	%
Галочки	4	10,81%
Другое	2	5,41%
Изменение формы фолликула	12	32,43%
Неравномерное расстояние между фолликулами	7	18,92%
Нити жемчуга	1	2,70%

Продолжение Таблицы 110

Новые дерматоскопические признаки	Актиническое лентиго	
	Абс. зн.	%
Перифолликулярные серые точки	7	18,92%
Сосуды подковообразной формы	4	10,81%
ВСЕГО	37	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Еще реже, чем при актиническом лентиго, эксперты обнаруживали новые дерматоскопические признаки при болезни Боуэна (лишь в 2,2%), при этом статистической разницы между значениями ответов экспертов при разных признаках при этой патологии обнаружить не удалось ($p > 0,05$) (Таблица 111).

Одними из высоких показателей ответов экспертов, полученных при анализе дерматоскопических изображений болезни Боуэна кожи головы и шеи, так же как и при других выше описанных нозологических единицах, были при идентификации изменения формы фолликула, неравномерного расстояния между фолликулами и перифолликулярных серых точек, при этом единичные ответы (менее 10%) – при остальных новых дерматоскопических признаках (Таблица 111).

Таблица 111 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений болезни Боуэна кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Болезнь Боуэна	
	Абс. зн.	%
Галочки	1	5,26%
Другое	4	21,05%
Изменение формы фолликула	7	36,84%
Неравномерное расстояние между фолликулами	3	15,79%
Нити жемчуга	1	5,26%
Перифолликулярные серые точки	2	10,54%
Сосуды подковообразной формы	1	5,26%
ВСЕГО	19	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

При простом лентиго отмечались единичные ответы экспертов в отношении новых дерматоскопических признаков – 1,7% ответов. Статистический анализ

продемонстрировал отсутствие разницы между ответами экспертов при оценке новых дерматоскопических признаков при простом лентиге ($p>0,05$) (Таблица 112).

В результате анализа дерматоскопических изображений простого лентиге кожи головы и шеи эксперты чаще идентифицировали изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между фолликулами, что соответствовало соотношению ответов при других нозологических единицах. Другие дерматоскопические признаки анализа признаков были отмечены экспертами менее чем в 10% (Таблица 112).

Таблица 112 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений простого лентиге кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Простое лентиге	
	Абс. зн.	%
Галочки	1	6,67%
Другое	1	6,67%
Изменение формы фолликула	5	33,33%
Неравномерное расстояние между фолликулами	4	26,66%
Нити жемчуга	2	13,33%
Перифолликулярные серые точки	1	6,67%
Сосуды подковообразной формы	1	6,67%
ВСЕГО	15	100
статистически значимо, $p<0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

При себорейном кератозе эксперты обнаруживали новые дерматоскопические признаки в 0,9% ответов. В результате статистического анализа разница в количестве ответов между идентифицированными новыми дерматоскопическими признаками при себорейном кератозе не была обнаружена ($p>0,05$) (Таблица 113). Эксперты при себорейном кератозе обнаруживали неравномерное расстояние между фолликулами, изменение формы фолликула и галочки. Другие новые дерматоскопические признаки при себорейном кератозе эксперты не идентифицировали.

Таблица 113 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений себорейного кератоза кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Себорейный кератоз	
	Абс. зн.	%
Галочки	1	12,50%
Другое		
Изменение формы фолликула	3	37,50%
Неравномерное расстояние между фолликулами	4	50,00%
Нити жемчуга		
Перифолликулярные серые точки		
Сосуды подковообразной формы		
ВСЕГО	8	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

Эксперты идентифицировали новые дерматоскопические признаки при лихеноидном кератозе лишь в 0,6% ответов. Статистическая разница между идентифицируемыми новыми дерматоскопическими признаками при лихеноидном кератозе не была обнаружена ($p > 0,05$) (Таблица 114). При лихеноидном кератозе эксперты идентифицировали галочки, нити жемчуга и перифолликулярные серые точки. Остальные новые дерматоскопические признаки при лихеноидном кератозе экспертами идентифицированы не были.

Таблица 114 – Количество ответов экспертов при оценке новых дерматоскопических изображений лихеноидного кератоза кожи области головы и шеи

Новые дерматоскопические признаки	Лихеноидный кератоз	
	Абс. зн.	%
Галочки	2	40,00%
Другое		
Изменение формы фолликула		
Неравномерное расстояние между фолликулами		
Нити жемчуга	2	40,00%
Перифолликулярные серые точки	1	20,00%
Сосуды подковообразной формы		
ВСЕГО	5	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

В результате оценки ответов экспертов при использовании ими новых дерматоскопических признаков в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи статистически чаще при лентиго меланоме и злокачественном лентиго были идентифицированы неравномерное расстояние между фолликулами, изменение формы фолликула и перифолликулярные серые точки. Несмотря на отсутствие статистических различий в ответах экспертов при анализе дерматоскопических изображений остальных нозологических единиц, отмечается наложение идентичных новых дерматоскопических признаков при плоских пигментированных новообразованиях кожи области головы и шеи.

В результате анализа частоты встречаемости отдельных новых дерматоскопических признаков при сравнении всех нозологий плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи максимальное общее значение ответов экспертов встречалось при идентификации критерия «изменение формы фолликула» – 261 (29,6%) (Таблица 115).

Таблица 115 – Количество ответов экспертов при идентификации нового дерматоскопического признака «изменение формы фолликула» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Изменение формы фолликула	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	21	8,05%
Актиническое лентиго	12	4,60%
Болезнь Боуэна	7	2,68%
Другое	24	9,19%
Злокачественное лентиго	59	22,61%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	111	42,53%
Простое лентиго	5	1,92%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	19	7,28%
Себорейный кератоз	3	1,14%
ВСЕГО	261	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

В 42,53% при лентиго меланоме и в 22,611% при злокачественном лентиго встречался признак «изменение формы фолликула», что статистически чаще по сравнению с другими нозологическими единицами ($p < 0,05$). Однако, при сравнении ответов экспертов по этому новому дерматоскопическому признаку между лентиго меланомой и злокачественным лентиго различий установлено не было ($p = 0,5$). При сравнении количества ответов экспертов между другими нозологическими единицами статистических различий не было обнаружено и эксперты идентифицировали изменение формы фолликула менее чем в 10% (Таблица 115). Эксперты не отметили этот новый дерматоскопический признак ни в одном случае лихеноидного кератоза.

«Неравномерное расстояние между фолликулами» при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи эксперты идентифицировали в 26,4%. При лентиго меланоме и злокачественном лентиго эксперты идентифицировали новый дерматоскопический признак «неравномерное расстояние между фолликулами» в 47,21% и 21,03% соответственно, что статистически чаще, чем при других нозологических единицах, но неразлично между этими двумя нозологиями ($p = 0,13$). Необходимо отметить, что при сравнении количества ответов экспертов по этому признаку между злокачественным лентиго и актиническим кератозом также не было установлено статистических различий ($p = 0,09$). Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по идентификации признака «неравномерное расстояние между фолликулами» при остальных нозологиях обнаружено не было ($p > 0,05$) и идентифицировались менее чем в 10%. Ни в одном случае эксперты не обнаруживали этот новый дерматоскопический признак при лихеноидном кератозе (Таблица 116).

Таблица 116 – Количество ответов экспертов при идентификации нового дерматоскопического признака «неравномерное расстояние между фолликулами» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Неравномерное расстояние между фолликулами	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	19	8,15%
Актиническое лентиго	7	3,00%
Болезнь Боуэна	3	1,29%
Другое	21	9,01%
Злокачественное лентиго	49	21,03%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланомы	110	47,21%
Простое лентиго	4	1,72%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	16	6,87%
Себорейный кератоз	4	1,72%
ВСЕГО	233	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Эксперты идентифицировали новый дерматоскопический признак «перифолликулярные серые точки» лишь в 17,4% ответов. Чаще и статистически значимо эксперты обнаруживали его при лентиго меланоме. При сравнении ответов экспертов при других нозологических единицах статистических различий обнаружено не было. В 16,34% ответов эксперты идентифицировали перифолликулярные серые точки при злокачественном лентиго и менее чем в 10% при других нозологических единицах (Таблица 117). Ни в одном случае себорейного кератоза кожи головы и шеи эксперты не идентифицировали этот новый дерматоскопический признак.

Таблица 117 – Количество ответов экспертов при идентификации нового дерматоскопического признака «перифолликулярные серые точки» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Перифолликулярные серые точки	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	15	9,80%
Актиническое лентиго	7	4,58%
Болезнь Боуэна	2	1,31%
Другое	9	5,88%
Злокачественное лентиго	25	16,34%
Лихеноидный кератоз	1	0,65%
Лентиго меланомы	83	54,25%
Простое лентиго	1	0,65%
Поверхностно распространяющаяся меланомы	10	6,54%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	153	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Новый дерматоскопический признак «галочки» был идентифицирован экспертами при всех исследуемых нозологических единицах в 10,0%. Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по этому дерматоскопическому признаку обнаружено не было ($p > 0,05$).

Максимальное количество ответов экспертов при идентификации признака «галочки» среди плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи отмечалось при лентиго меланоме (53,47%) (Таблица 118). При злокачественном лентиго этот новый дерматоскопический признак обнаруживался специалистами в 18,18% и менее чем в 10% ответов – при поверхностно распространяющейся меланоме, актиническом кератозе, актиническом лентиго, лихеноидном кератозе. Единичные ответы экспертов были зафиксированы при болезни Боуэна, простом лентиго и себорейном кератозе.

Таблица 118 – Количество ответов экспертов при идентификации нового дерматоскопического признака «галочки» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Галочки	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	6	6,81%
Актиническое лентиго	4	4,55%
Болезнь Боуэна	1	1,14%
Другое	4	4,55%
Злокачественное лентиго	16	18,18%
Лихеноидный кератоз	2	2,27%
Лентиго меланомы	47	53,41%
Простое лентиго	1	1,14%
Поверхностно распространяющаяся меланома	6	6,81%
Себорейный кератоз	1	1,14%
ВСЕГО	88	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Еще реже, чем признак «галочки», эксперты обнаруживали признак «нити жемчуга» при плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи (лишь в 8,4%), при этом статистической разницы между значениями ответов экспертов при разных нозологических единицах при этом признаке обнаружить не удалось ($p > 0,05$). Максимальным показателем ответов экспертов, полученных при анализе дерматоскопического признака «нити жемчуга», были в результате его идентификации при лентиго меланоме (Таблица 119). При других нозологических единицах этот признак идентифицировался экспертами менее чем в 10%.

Таблица 119 – Количество ответов экспертов при идентификации нового дерматоскопического признака «нити жемчуга» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Нити жемчуга	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	12	16,23%
Актиническое лентиго	1	1,35%
Болезнь Боуэна	1	1,35%
Другое	2	2,70%
Злокачественное лентиго	8	10,81%

Продолжение Таблицы 119

Диагноз	Нити жемчуга	
	Абс. зн.	%
Лихеноидный кератоз	2	2,70%
Лентиго меланома	44	59,46%
Простое лентиго	2	2,70%
Поверхностно распространяющаяся меланома	2	2,70%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	74	100
	статистически значимо, $p < 0,05$	
	отсутствие ответов экспертов	

Сосуды подковообразной формы эксперты идентифицировали в 4,3%. Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по этому новому дерматоскопическому признаку между разными нозологическими единицами обнаружено не было ($p > 0,05$).

Новый дерматоскопический признак «сосуды подковообразной формы» был идентифицирован специалистами максимальное количество раз при лентиго меланоме (Таблица 120). Реже, в 18,42% ответов экспертов, он встречался при актиническом кератозе, и менее чем в 10% при других. Не было зафиксировано экспертами ни одного случая сосудов подковообразной формы при поверхностно распространяющейся меланоме, себорейном и лихеноидном кератозах.

Таблица 120 – Количество ответов экспертов при идентификации нового дерматоскопического признака «сосуды подковообразной формы» в оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз	Сосуды подковообразной формы	
	Абс. зн.	%
Актинический кератоз	7	18,42%
Актиническое лентиго	4	10,53%
Болезнь Боуэна	1	2,63%
Другое	1	2,63%
Злокачественное лентиго	3	7,89%
Лихеноидный кератоз		
Лентиго меланома	21	55,27%
Простое лентиго	1	2,63%
Поверхностно распространяющаяся меланома		

Продолжение Таблицы 120

Диагноз	Сосуды подковообразной формы	
	Абс. зн.	%
Себорейный кератоз		
ВСЕГО	38	100
статистически значимо, $p < 0,05$		
отсутствие ответов экспертов		

С учетом статистического анализа ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков высокая частота их встречаемости была зафиксирована при плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразованиях кожи головы и шеи.

Итоговые сводные результаты по проведенному статистическому анализу ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков представлены в Таблице 121. Из нее следует, что статистически значимо лентиго меланому отличает от других плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи наличие признаков «изменение формы фолликула», «неравномерное расстояние между фолликулами» и «перифолликулярные серые точки».

Основными дифференциально-диагностическими дерматоскопическими критериями между плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи, отличающими лентиго меланому, из группы новых дерматоскопических признаков являются «изменение формы фолликула», «неравномерное расстояние между фолликулами» и «перифолликулярные серые точки».

Таблица 121 – 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 частоты встречаемости отдельных новых дерматоскопических признаков между отдельными группами нозологий плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи по ответам экспертов статистически установлено, что новые дерматоскопические признаки встречаются чаще при злокачественных новообразованиях ($p=0,016$) и из них: изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между фолликулами ($p=0,014$ и $0,012$ соответственно) (Таблица 122). Необходимо отметить, что превалирующую группу злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи составляли новообразования меланоцитарного генеза.

При сравнении ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков между группами меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи головы и шеи статистически установлено, что исследуемые признаки чаще встречаются при новообразованиях меланоцитарного генеза ($p=0,005$) (Таблица 123). Статистически значимым новым дерматоскопическим признаком, отличающим эти две подгруппы, явился признак «изменение формы фолликула» ($p=0,005$).

Подгруппами сравнения, в которых установлена статистическая значимость, явились меланоцитарные злокачественные и немеланоцитарные доброкачественные плоские пигментированные новообразования кожи головы и шеи ($p=0,016$) (Таблица 124). Среди статистически значимых дерматоскопических признаков, которые отличали группу меланоцитарных злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, были установлены «изменение формы фолликула» ($p=0,016$) и «неравномерное расстояние между фолликулами» ($p=0,017$).

Таблица 122 – Сравнение ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков между группами доброкачественных и злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Новый признак	Доброкачественные						Злокачественные					p
	ПЛ	АК	АЛ	СК	ЛК	ВСЕГО	ББ	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	
Галочки	1	6	4	1	2	14	1	47	16	6	70	0,157
Другое	1	10	2			13	4	10	3	1	18	0,977
Изменение формы фолликула	5	21	12	3		41	7	111	59	19	196	0,014
Неравномерное расстояние между фолликулами	4	19	7	4		34	3	110	49	16	178	0,012
Нити жемчуга	2	12	1		2	17	1	44	8	2	55	0,453
Перифолликулярные серые точки	1	15	7		1	24	2	83	25	10	120	0,281
Сосуды подковообразной формы	1	7	4			12	1	21	3		25	0,179
ВСЕГО	15	90	37	8	5	155	19	426	163	54	662	0,016
	статистически значимо, p<0,05											
	отсутствие ответов экспертов											

Таблица 123 – Сравнение ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков между группами меланоцитарных и немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Новый признак	Немеланоцитарные						Меланоцитарные					p
	ББ	АК	АЛ	СК	ЛК	ВСЕГО	ПЛ	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	
Галочки	1	6	4	1	2	14	1	47	16	6	70	0,157
Другое	4	10	2			16	1	10	3	1	15	0,483
Изменение формы фолликула	7	21	12	3		43	5	111	59	19	194	0,005
Неравномерное расстояние между фолликулами	3	19	7	4		33	4	110	49	16	179	0,008
Нити жемчуга	1	12	1		2	16	2	44	8	2	56	0,309
Перифолликулярные серые точки	2	15	7		1	25	1	83	25	10	119	0,144
Сосуды подковообразной формы	1	7	4			12	1	21	3		25	0,179
ВСЕГО	19	90	37	8	5	159	15	426	163	54	658	0,005
	статистически значимо, p<0,05											
	отсутствие ответов экспертов											

Таблица 124 – Сравнение ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков между группами злокачественных меланоцитарных и доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Новый признак	Меланоцитарные злокачественные				Немеланоцитарные доброкачественные					p
	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	АЛ	СК	ЛК	АК	ВСЕГО	
Галочки	47	16	6	69	4	1	2	6	13	0,194
Другое	10	3	1	14	2			10	12	0,735
Изменение формы фолликула	111	59	19	189	12	3		21	36	0,016
Неравномерное расстояние между фолликулами	110	49	16	175	7	4		19	30	0,017
Нити жемчуга	44	8	2	54	1		2	12	15	0,432
Перифолликулярные серые точки	83	25	10	118	7		1	15	23	0,328
Сосуды подковообразной формы	21	3		24	4			7	11	0,083
ВСЕГО	426	163	54	643	37	8	5	90	140	0,016
	статистически значимо, $p < 0,05$									
	отсутствие ответов экспертов									

Аналогичная статистическая зависимость была продемонстрирована в подгруппах сравнения между злокачественными меланоцитарными и злокачественными немеланоцитарными плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи (Таблица 125). Статистически значимо встречаются новые дерматоскопические признаки в подгруппе меланоцитарных злокачественных ($p=0,027$). Среди статистически значимых дерматоскопических признаков, которые отличали группу меланоцитарных злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, были установлены «изменение формы фолликула» ($p=0,026$) и «неравномерное расстояние между фолликулами» ($p=0,055$).

При сравнении подгрупп меланоцитарных доброкачественных и немеланоцитарных доброкачественных, а также меланоцитарных доброкачественных и немеланоцитарных злокачественных статистической значимости по идентификации новых дерматоскопических признаков установлено не было ($p=0,464$ и $0,518$ соответственно) (Таблицы 126, 127).

При сравнении между подгруппами плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи из основных дерматоскопических критериев из группы новых признаков чаще встречались при злокачественных меланоцитарных новообразованиях «изменение формы фолликула» и «неравномерное расстояние между фолликулами»; дополнительных дифференциально-диагностических дерматоскопических критериев между подгруппами плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи, отличающих злокачественные меланоцитарные новообразования из группы новых признаков, установлено не было.

Таблица 125 – Сравнение ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков между группами злокачественных меланоцитарных и злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Новый признак	Меланоцитарные злокачественные				Немеланоцитарные злокачественные		p
	ЛМ	ЗЛ	ПРМ	ВСЕГО	ББ	ВСЕГО	
Галочки	47	16	6	69	1	1	-
Другое	10	3	1	14	4	4	-
Изменение формы фолликула	111	59	19	189	7	7	0,026
Неравномерное расстояние между фолликулами	110	49	16	175	3	3	0,055
Нити жемчуга	44	8	2	54	1	1	-
Перифолликулярные серые точки	83	25	10	118	2	2	-
Сосуды подковообразной формы	21	3		24	1	1	-
ВСЕГО	426	163	54	643	19	19	0,027
	статистически значимо, $p < 0,05$						
	отсутствие ответов экспертов						

Таблица 126 – Сравнение ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков между группами доброкачественных меланоцитарных и доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Новый признак	Меланоцитарные доброкачественные		Немеланоцитарные доброкачественные				p	
	ПЛ	ВСЕГО	АЛ	СК	ЛК	АК		ВСЕГО
Галочки	1	1	4	1	2	6	13	-
Другое	1	1	2			10	12	-
Изменение формы фолликула	5	5	12	3		21	36	0,438
Неравномерное расстояние между фолликулами	4	4	7	4		19	30	0,552
Нити жемчуга	2	2	1		2	12	15	-
Перифолликулярные серые точки	1	1	7		1	15	23	-
Сосуды подковообразной формы	1	1	4			7	11	-
ВСЕГО	15	15	37	8	5	90	140	0,464
	статистически значимо, $p < 0,05$							
	отсутствие ответов экспертов							

Таблица 127 – Сравнение ответов экспертов по идентификации новых дерматоскопических признаков между группами доброкачественных меланоцитарных и злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Новый признак	Меланоцитарные доброкачественные		Немеланоцитарные злокачественные		p
	ПЛ	ВСЕГО	ББ	ВСЕГО	
Галочки	1	1	1	1	-
Другое	1	1	4	4	-
Изменение формы фолликула	5	5	7	7	0,789
Неравномерное расстояние между фолликулами	4	4	3	3	0,699
Нити жемчуга	2	2	1	1	-
Перифолликулярные серые точки	1	1	2	2	-
Сосуды подковообразной формы	1	1	1	1	-
ВСЕГО	15	15	19	19	0,518
	статистически значимо, $p < 0,05$				
	отсутствие ответов экспертов				

3.2.5. Результаты чувствительности, специфичности, диагностической точности и согласованности ответов специалистов по идентификации дерматоскопических признаков при анализе изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Сводные результаты ответов экспертов по идентификации диагнозов по сравнению с патоморфологическими диагнозами представлены в Таблице 128. Истинно положительных ответов у экспертов при идентификации дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи – 39,7%.

Таблица 128 – Количество ответов экспертов в сравнении патоморфологическим диагнозом при оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

Диагноз эксперта	Патоморфологический диагноз										Всего
	АК	АЛ	ББ	Другое	ЗЛ	ЛК	ЛМ	ПЛ	ПРМ	СК	
АК	30	1	6	2	11	2	2	7	2		63
АЛ	16	7	4	5	9	1	10	3	6		61
ББ		1	8	1			2		1		13
Другое	3	2	3	3	2		8	1	7		29
ЗЛ	26	6	6	29	54		68	8	16	5	218
ЛК	11			1	2	9	5		1		29
ЛМ	4	6	7	17	28		107	3		2	174
ПЛ	6	1	2	1	14		1	2	1	1	29
ПРМ									38		38
СК										3	3
Всего	96	24	36	59	120	12	203	24	72	11	657
	клинический диагноз эксперта соответствовал патоморфологическому диагнозу										
	отсутствие ответов экспертов										

Лентиго меланомы: истинно положительный результат (ИПР) 87,2% (из них лентиго меланомы 52,7% и ошибки: злокачественное лентиго 33,5%, болезнь Боуэна 1,0%), ложно отрицательный результат (ЛОР) 8,9% (ошибки: актинический кератоз 0,9%, актиническое лентиго 5,0%, лихеноидный кератоз 2,5%, простое лентиго 0,5%), «другой диагноз» 3,9%, ни одной ошибки с поверхностно-распространяющейся меланомой и себорейным кератозом (Рисунок 15).

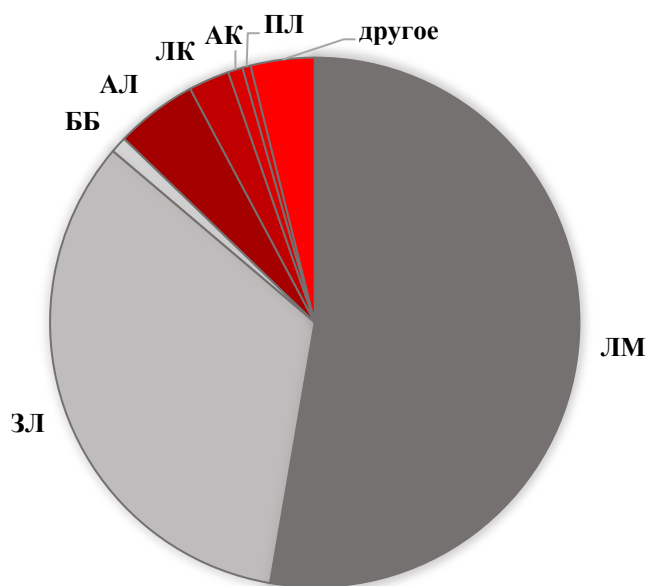


Рисунок 15 – Ошибки респондентов в диагностике лентиго меланомы

Злокачественное лентиго: ИПР 68,3% (из них злокачественное лентиго 45% и ошибки: лентиго меланома 23,3%), ЛОР 30,1% (ошибки: актинический кератоз 9,2%, актиническое лентиго 7,5%, лихеноидный кератоз 1,7%, простое лентиго 11,7%), «другой диагноз» 1,6%, ни одной ошибки с болезнью Боуэна, поверхностно-распространяющейся меланомой и себорейным кератозом (Рисунок 16).

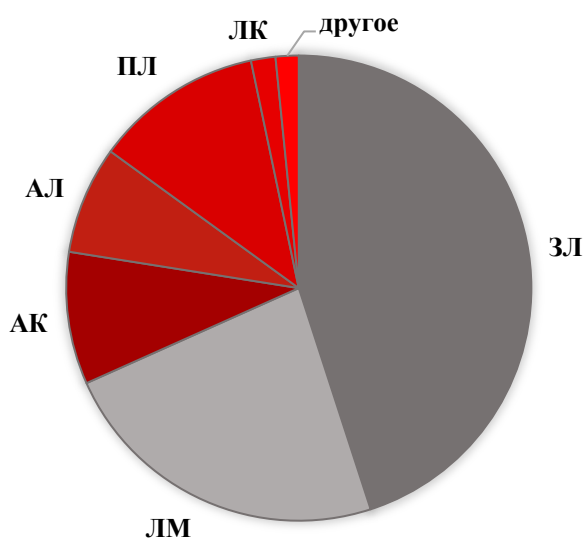


Рисунок 16 – Ошибки экспертов в диагностике злокачественного лентиго

Поверхностно-распространяющаяся меланома: ИПР 76,4% (из них поверхностно-распространяющаяся меланома 52,8% и ошибки: злокачественное лентиго 22,2%, болезнь Боуэна 1,4%), ЛОР 13,9% (ошибки: актинический кератоз 2,8%, актиническое лентиго 8,3%, лихеноидный кератоз 1,4%, простое лентиго 1,4%), «другой диагноз» 9,7%, ни одной ошибки с лентиго меланомой и себорейным кератозом (Рисунок 17).

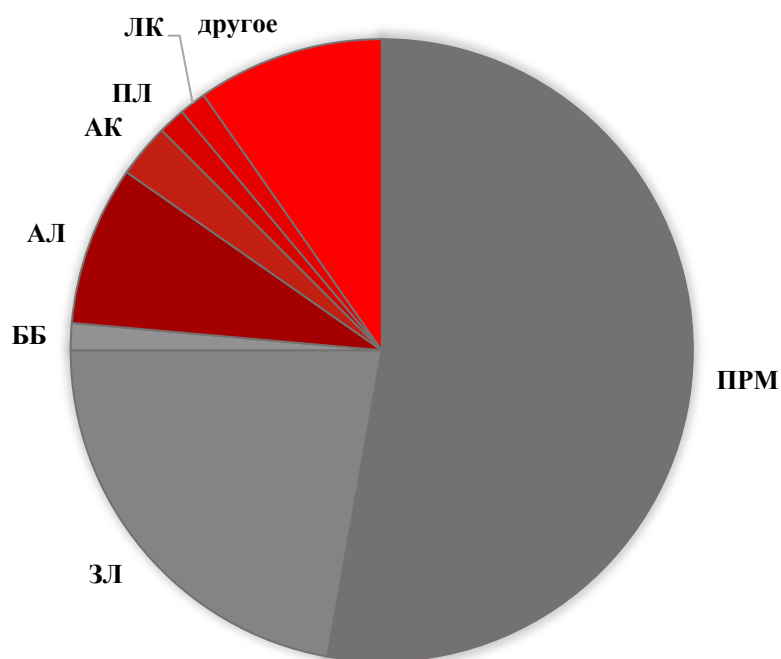


Рисунок 17 – Ошибки экспертов в диагностике поверхностно распространяющейся меланомы

Болезнь Боуэна: ИПР 58,3% (из них болезнь Боуэна 22,2% и ошибки: злокачественное лентиго 16,7%, лентиго меланома 19,4%), ЛПР 33,4% (ошибки: актинический кератоз 16,7%, актиническое лентиго 11,1%, простое лентиго 5,6%), «другой диагноз» 8,3%, ни одной ошибки с поверхностно-распространяющейся меланомой, себорейным и лихеноидным кератозом (Рисунок 18).

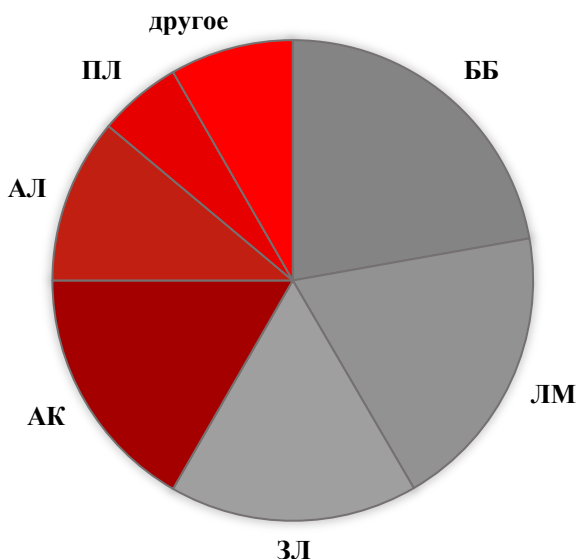


Рисунок 18 – Ошибки экспертов в диагностике плоскоклеточного рака *in situ*, или болезни Боуэна

Актинический кератоз: ИПР 65,7% (из них актинический кератоз 31,3% и ошибки: актиническое лентиго 16,6%, лихеноидный кератоз 11,5%, простое лентиго 6,3%), ЛОР 31,2% (ошибки: злокачественное лентиго 27,1%, лентиго меланома 4,1%), «другой диагноз» 3,1%, ни одной ошибки с болезнью Боуэна, поверхностно-распространяющейся меланомой и себорейным кератозом (Рисунок 19).

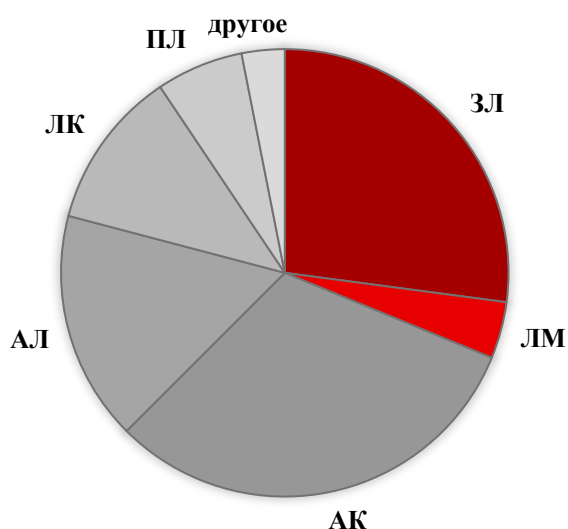


Рисунок 19 – Ошибки экспертов в диагностике пигментированной формы актинического кератоза

Актиническое лентиго: ИПР 37,5% (из них актиническое лентиго 29,1% и ошибки: актинический кератоз 4,2%, простое лентиго 4,2%), ЛОР 54,2% (ошибки: болезнь Боуэна 4,2%, злокачественное лентиго 25%, лентиго меланома 25%), «другой диагноз» 8,3%, ни одной ошибки с поверхностно-распространяющейся меланомой, себорейным и лихеноидным кератозом (Рисунок 20).

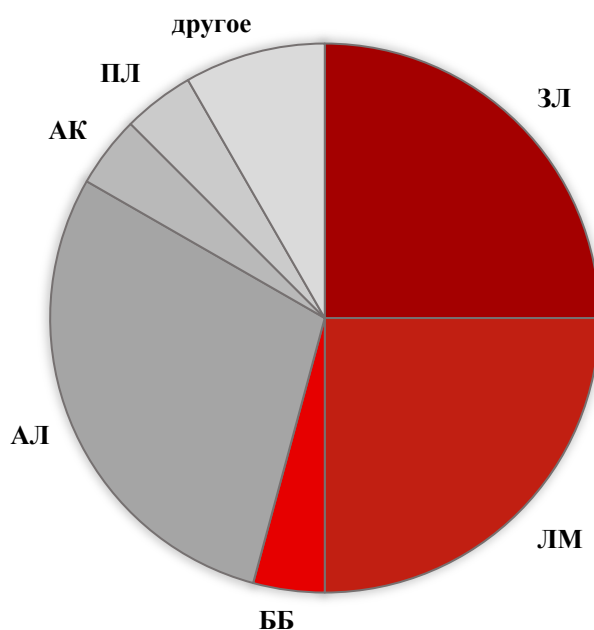


Рисунок 20 – Ошибки экспертов в диагностике актинического лентиго

Простое лентиго: ИПР 50% (из них простое лентиго 8,3% и ошибки: актинический кератоз 29,2%, актиническое лентиго 12,5%), ЛОР 45,8% (ошибки: злокачественное лентиго 33,3%, лентиго меланома 12,5%), «другой диагноз» 4,2%, ни одной ошибки с болезнью Боуэна, поверхностно-распространяющейся меланомой, себорейным и лихеноидным кератозом (Рисунок 21).

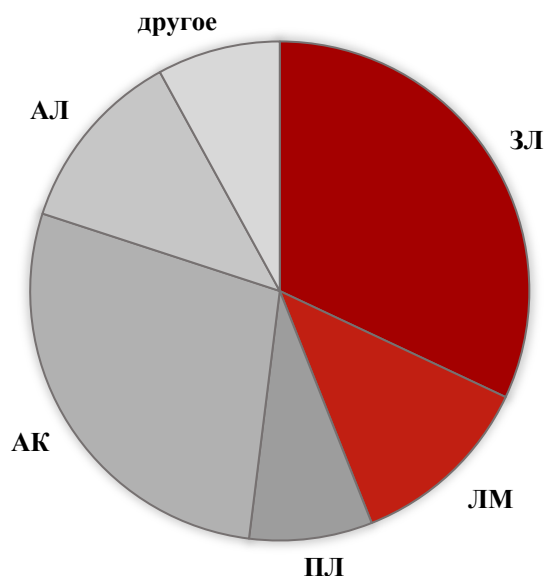


Рисунок 21 – Ошибки экспертов в диагностике простого лентиго

Себорейный кератоз: ИПР 36,4% (из них себорейный кератоз 27,3% и ошибки: простое лентиго 9,1%), ЛОР 63,6% (ошибки: злокачественное лентиго 45,4%, лентиго меланомы 18,2%), ни одной ошибки с актиническим кератозом, актиническим лентиго, болезнью Боуэна, лихеноидным кератозом, поверхностно-распространяющейся меланомой, «другим диагнозом» (Рисунок 22).

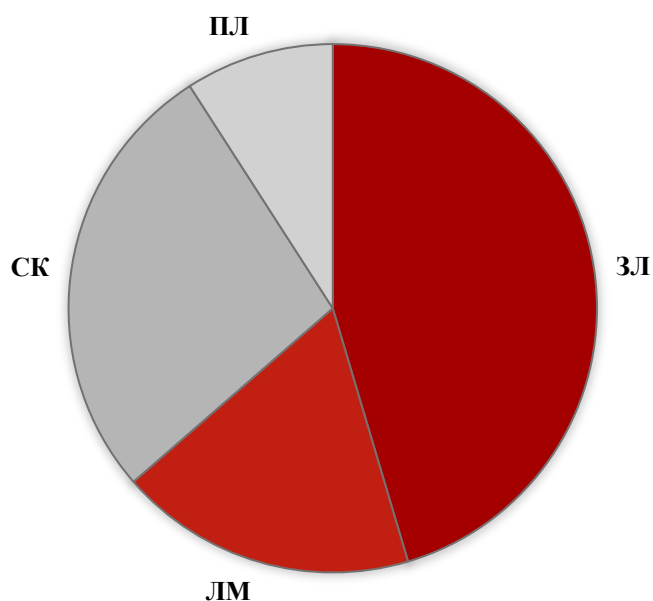


Рисунок 22 – Ошибки экспертов в диагностике себорейного кератоза

В результате 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 экспертов по индексу Каппа составила 0,79 (существенное соответствие) (Таблица 129).

Таблица 129 – Показатели оценки информативности метода дерматоскопического исследования в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

ЗНО	Положительный тест	Отрицательный тест
+	ИПР	ЛОР
	207	79
-	ЛПР	ИОР
	61	108

Примечание: ЗНО – злокачественное новообразование; ИОР – истинно отрицательные результаты; ИПР – истинно положительные результаты; ЛОР – ложно отрицательные результаты; ЛПР – ложно положительные результаты

Дифференциально-диагностическими дерматоскопическими критериями, позволяющими проводить дифференциальную диагностику плоских пигментированных злокачественных меланоцитарных новообразований кожи головы и шеи (злокачественное лентиго, лентиго меланомы) являются бесструктурные области и точки всех цветов, кольцевидные структуры, псевдопигментная сеть, пигментированные и асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия, изменение формы фолликула и неравномерное расстояние между фолликулами.

3.3. Результаты применения мультифотонной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Исследование плоских пигментированных образований кожи головы и шеи проходило в несколько этапов. Первый этап заключался в визуальном анализе флуоресцентных изображений здоровой кожи, доброкачественных и злокачественных меланоцитарных и немеланоцитарных образований кожи. В ходе исследования на первом этапе на изображениях определяли флуоресцентные признаки, характерные для доброкачественных и злокачественных образований. На этом этапе для анализа использовали только те изображения образований, которые клинически и дерматоскопически при оценке дерматологом не вызывали сомнений [192]. На втором этапе произвели оценку специфичности выявленных признаков злокачественности и в последующем разработали алгоритм их количественного анализа. В ходе третьего этапа визуально анализировали МФТ-изображения плоских пигментированных образований, которые клинически и дерматоскопически были сомнительными для дерматолога, а также проводили количественную оценку признаков злокачественности.

3.3.1. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений здоровой кожи области головы и шеи

Качественный анализ МФТ-изображений здоровой кожи области головы и шеи выявил следующие флуоресцентные особенности. Эпидермис относительно четко можно стратифицировать на 4 оптических слоя, которые соответствуют морфологически клеточным слоям: первый оптический слой соответствует роговому, второй – зернистому, третий – шиповатому и четвертый – базальному слою эпидермиса. В пределах каждого слоя визуализируются оптические структуры, напоминающие клеточные с дифференцировкой на ядерно- и цитоплазматически-подобный компоненты (Рисунок 23).

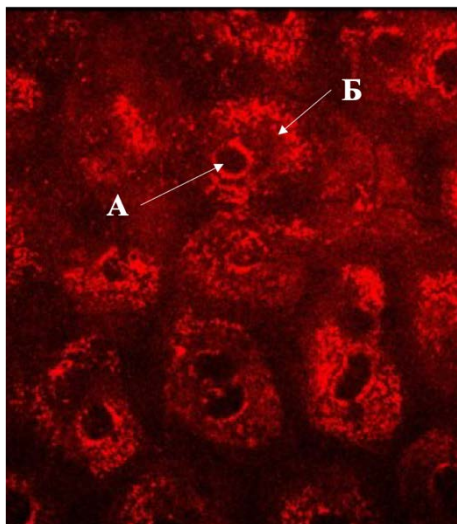


Рисунок 23 – Оптические структуры, напоминающие клеточные с дифференцировкой на ядерно- (А) и цитоплазматически-подобный (Б) компоненты

При изменении глубины визуализации от поверхности размер оптических клеточных структур уменьшается, а соотношение ядерно- и цитоплазматически-подобного компонентов увеличивается. На протяжении шага визуализации в 20 ± 10 мкм идентифицируется первый слой, соответствующий роговому. Он представлен крупными полигональными клеточными структурами, лишенными ядерно-подобного компонента. Сигнал автофлуоресценции распределен по ним гомогенно (Рисунок 24А). На МФТ-изображениях в пределах этого слоя визуализируются расположенные вдоль клеточных структур в виде тяжёлых фибриллярные элементы с более высоким сигналом флуоресценции.

На протяжении шага визуализации в 30 ± 10 мкм от поверхности глубже первого оптического слоя располагаются клеточные структуры второго оптического слоя, соответствующий зернистому. В пределах второго слоя клеточные структуры приобретают более крупный размер и округлую форму, в отличие от веретенообразной при патоморфологическом исследовании (Рисунок 24Б). Цитоплазматически-подобный компонент клеточных структур характеризуется гетерогенным и высоким сигналом флуоресценции за счет наличия гранул кератогиалина в клетках соответствующего патоморфологически зернистого слоя. Ядерно-подобный компонент представлен темной областью овальной формы в связи со слабой флуоресценцией.

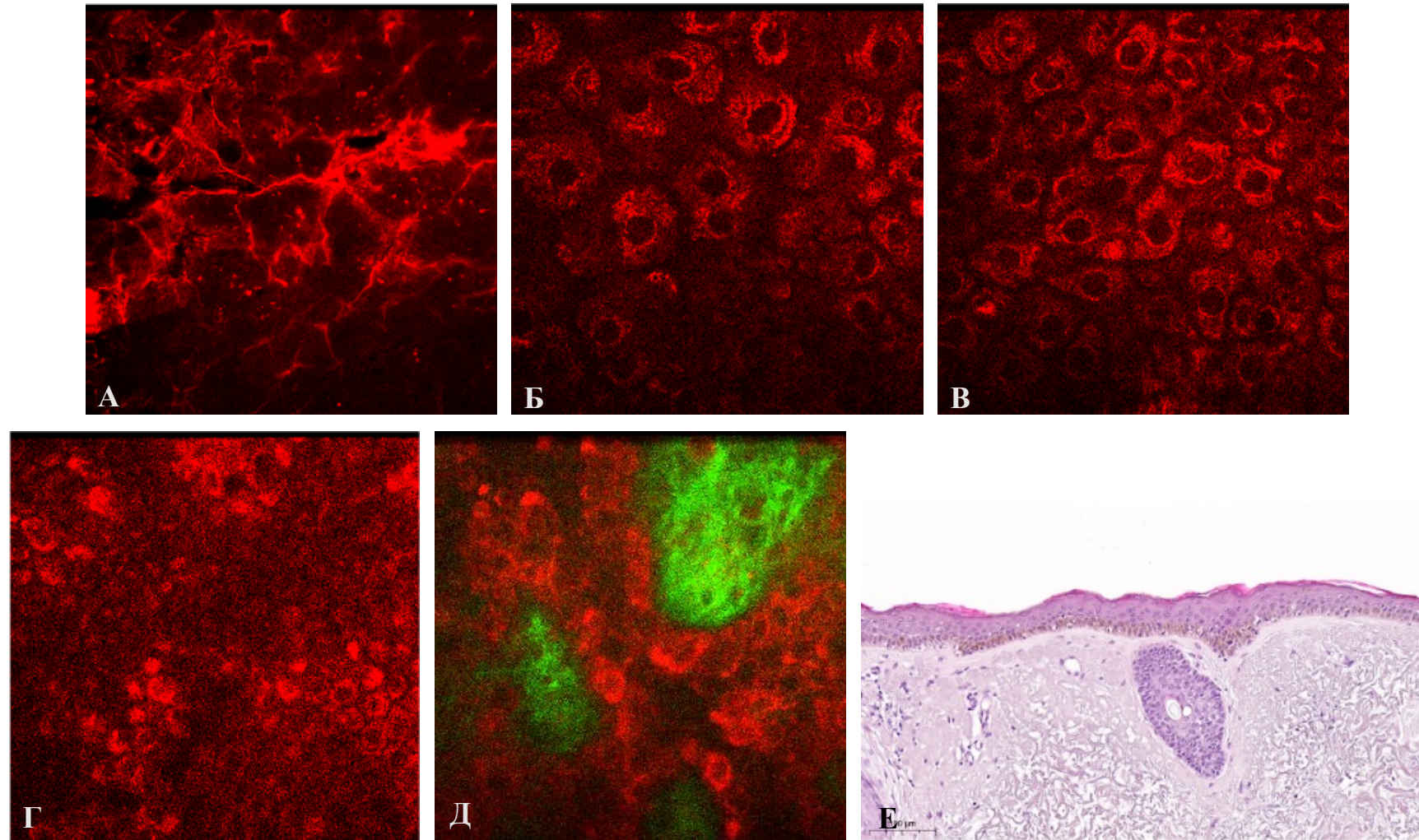


Рисунок 24 – МФТ-изображения и гистологический препарат здоровой кожи области головы и шеи. МФТ-изображения клеточных структур первого оптического слоя, соответствующего патоморфологически роговому (А), второго – зернистому (Б), третьего – шиповатому (В), четвертого – базальному (Г), структуры дермо-эпидермальной границы (Д) и соответствующее гистологическое изображение (Е). Масштабная шкала 100 мкм. Сигнал флуоресценции клеток на МФТ-изображениях представлен красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

По мере увеличения шага визуализации на глубине 40 ± 10 мкм от поверхности идентифицируются меньшие по размеру полигональной формы клеточные структуры третьего оптического слоя, соответствующие патоморфологически шиповатому (Рисунок 24В). Вокруг темного ядерно-подобного компонента клеточных структур третьего слоя визуализируется концентрический ободок с высоким уровнем сигнала флуоресценции, связанный с кератиновыми филаментами. В пределах цитоплазматически-подобного компонента сигнал флуоресценции распределен гомогенно. В пределах третьего слоя между яркими клеточными структурами отмечается темное пространство с низким сигналом флуоресценции, соответствующее межклеточному. Толщина этого слоя в зависимости от протяженности эпидермиса варьирует: над дермальными сосочками она может составлять до 20 ± 10 мкм, в проекции эпидермальных гребней – до 60 ± 10 мкм.

При последующих шагах визуализации на глубину до 60–100 мкм визуализируются клеточные структуры четвертого оптического слоя, соответствующие патоморфологически базальному (Рисунок 24Г). В пределах этого слоя можно различить две группы разнородных по морфологии клеточных структур. По сравнению с другими слоями клеточные структуры обеих групп четвертого оптического слоя имеют наименьший размер и представлены кубической формой. Первая группа клеточных структур характеризуется крупным ядерно-подобным компонентом и тонким ободком слабо-флуоресцирующего цитоплазматически-подобного компонента с гетерогенным распределением. Клеточные структуры второй группы отличаются гомогенно распределенным высоко-флуоресцирующим цитоплазматически-подобным компонентом. Ядерно-подобный компонент в этих клетках характеризуется слабо различимым контуром. Высоко-флуоресцирующие клеточные структуры обусловлены содержанием кератиновых филаментов и меланосом и, вероятнее всего, относятся к группе стволовых клеток.

Все клеточные структуры в пределах каждого одного оптического слоя были однотипны по размерам, форме и характеру флуоресценции. При увеличении шага

визуализации более 100 ± 10 мкм визуализируется дермо-эпидермальная граница, которая представлена темными округлыми пространствами, соответствующими патоморфологически дермальным сосочками, разделенными яркими тяжами с клеточными структурами, соответствующие эпидермальным гребням. Дермальные сосочки характеризуются низким уровнем флуоресценции и высоким уровнем сигнала второй гармоники. Они окружены высоко-флуоресцирующими клеточными структурами 3 оптического слоя (Рисунок 24Д). Диаметр дермальных сосочков увеличивается с увеличением шага визуализации. Контур дермальных сосочков представлен палисадом высоко-флюоресцирующих клеточных структур с гомогенным распределением сигнала. Высокий сигнал флюоресценции связан с содержанием пигмента меланина или меланоцитами. При наличии яркого ободка из клеточных структур дермальные сосочки называются оконтуренными.

3.3.2. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений простого лентиго

МФТ-изображения второго оптического слоя при простом лентиго характеризовались неизменными клеточными структурами (Рисунок 25А). Третий оптический слой, патоморфологически соответствующий шиповатому, был представлен высоко-флюоресцирующими клеточными структурами и контрастно темным ядерно-подобным компонентом (Рисунок 25Б). Локализация данных клеток была представлена по контуру дермальных сосочков и в области их вершины. Патоморфологические особенности простого лентиго заключаются в лентигинозной пролиферации пигментированных меланоцитов вдоль дермо-эпидермальной границы вдоль акантотических эпидермальных гребней. На МФТ-изображениях дермо-эпидермальная граница характеризуется вытянутыми структурами, оконтуренными высоко-флюоресцирующими клеточными структурами и отделенные друг от друга темными областями (Рисунок 25В). МФТ-картина напоминает «мозговые извилины», что ассоциировано с гистологическими особенностями простого лентиго. Некоторые

области дермо-эпидермальной границы характеризуются наличием неоконтуренных сосочков.

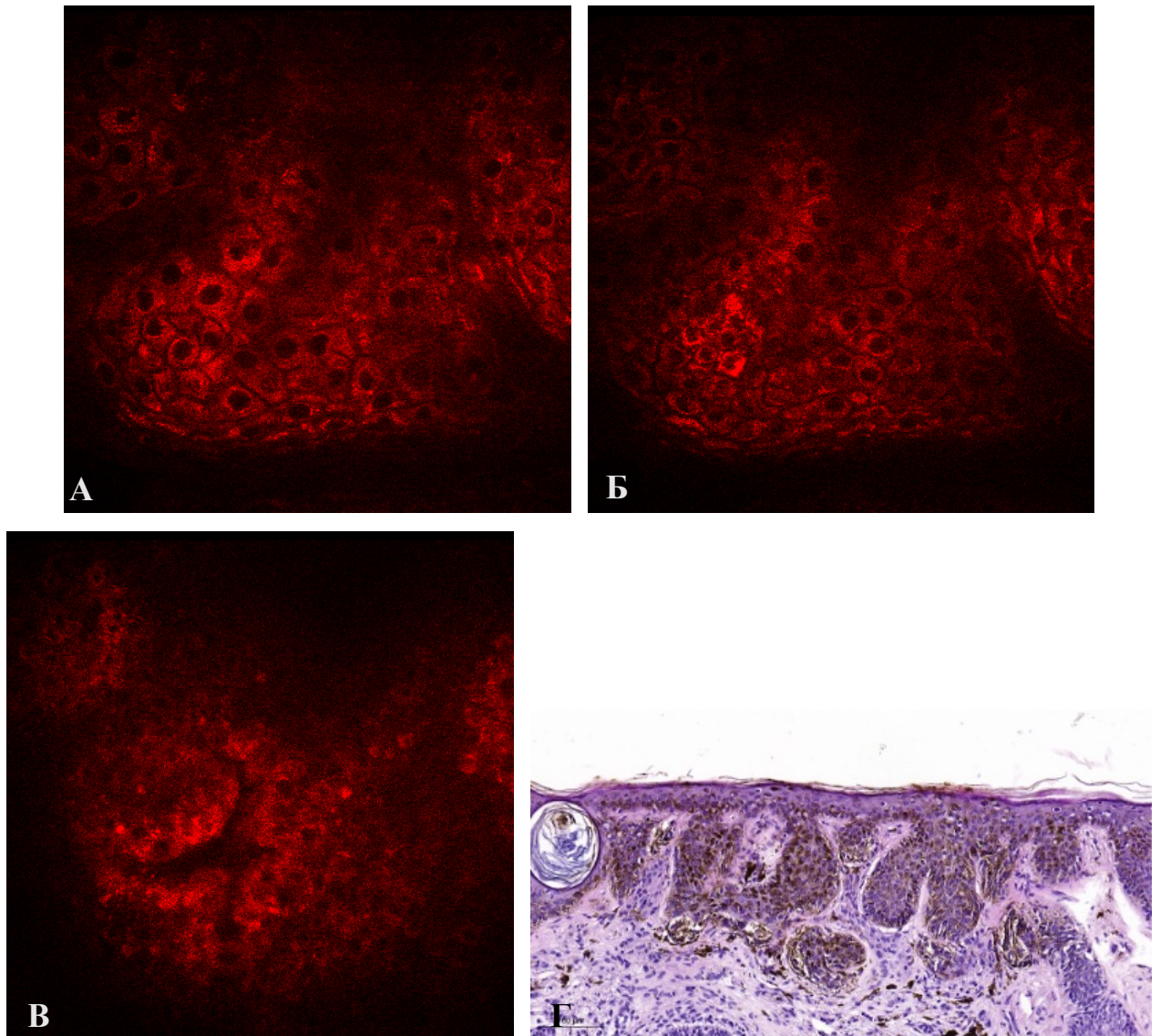


Рисунок 25 – МФТ-изображения и гистологический препарат простого лентиго. Клеточные структуры второго оптического слоя, патоморфологически соответствующего зернистому (А); высоко-флюоресцирующие клеточные структуры с выраженным ядерно-подобным компонентом в третьем оптическом слое, патоморфологически соответствующем шиповатому (Б); дермо-эпидермальная граница в виде «мозговых извилин» (В) и соответствующее гистологическое изображение (Г). Масштабная шкала 100 мкм. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом

3.3.3. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений пограничного невуса

Верхние оптические слои МФТ-изображений пограничного невуса не изменены. Клеточные структуры второго и третьего оптических слоев, соответствующие патоморфологически зернистому и шиповатому, характеризуются типичной морфологической картиной (Рисунок 26А, Б).

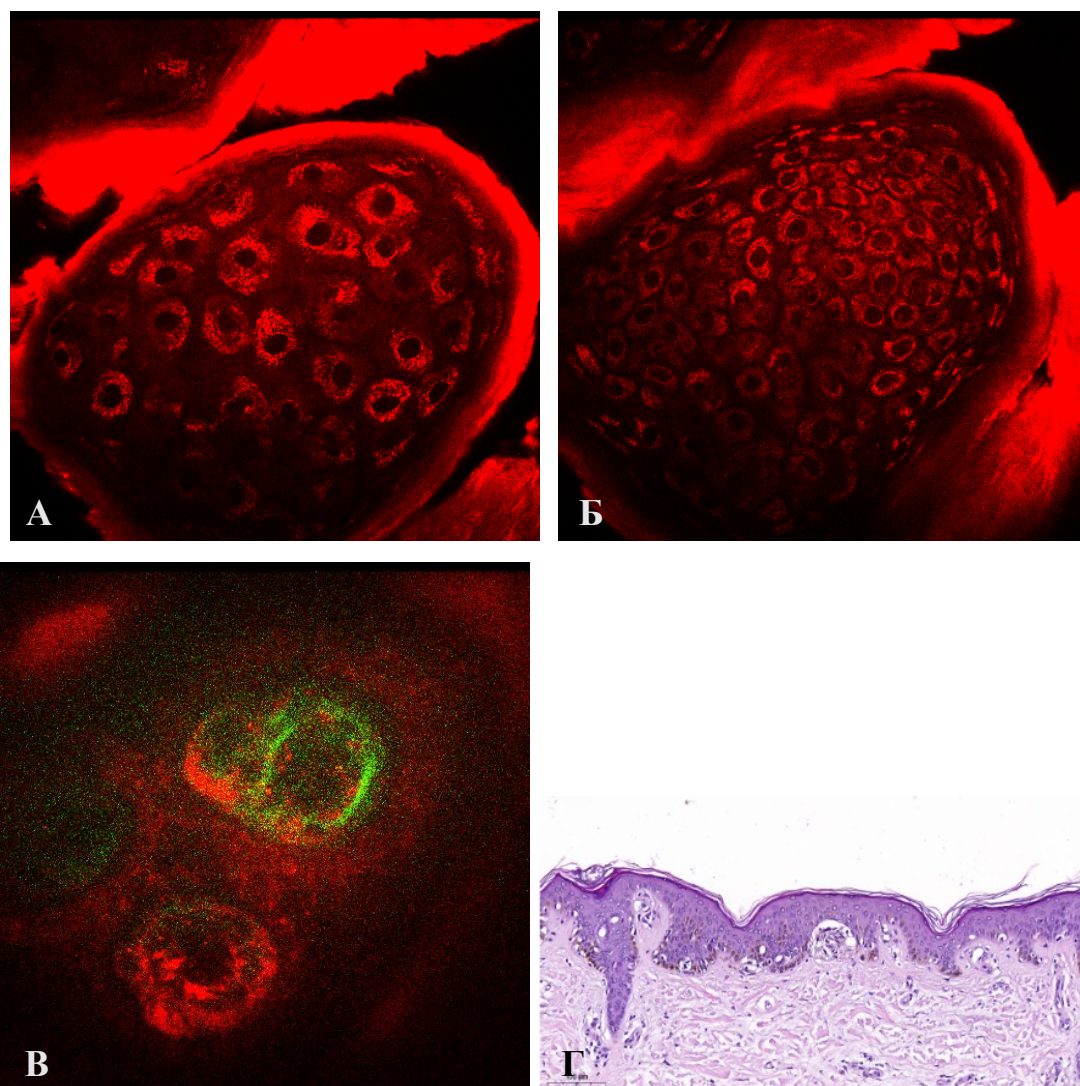


Рисунок 26 – МФТ-изображения и гистологический препарат пограничного невуса. МФТ-изображения клеточных структур второго оптического слоя, соответствующего патоморфологически зернистому (А), третьего – шиповатому (Б), гнезд невусных клеток в базальном слое (В) и соответствующее гистологическое изображение (Г). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ-изображения и 250 мкм для гистологического изображения. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

Однако, у части клеточных структур в цитоплазматически-подобном компоненте отмечались высоко-флюоресцирующие участки, соответствующие патоморфологически пигментированным невусным клеткам или пигментированным кератиноцитам. На уровне дермо-эпидермальной границы имеются изменения, связанные с увеличением длины эпидермальных выростов. Четко очерченных округлых или овальных дермальных сосочков не идентифицируется. На МФТ-изображениях на этом уровне визуализируются сгруппированные высоко-флюоресцирующие клеточные структуры кубической формы, которые окружены тяжами коллагена, визуализируемого по сигналу второй гармоники (Рисунок 26В). Патоморфологически пограничные невусы характеризуются лентигинозной и/или гнездной пролиферацией невусных клеток с проявлениями акантоза [46]. Невусные клетки пигментированы в разной степени, что опосредовано содержанием различного количества гранул меланина (Рисунок 26Г).

3.3.4. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений смешанного невуса

На МФТ-изображениях второго и третьего оптических слоев, соответствующих патоморфологически зернистому и шиповатому слоям, при смешанном невусе отсутствуют изменения. Клеточные структуры по своей морфологии не отличаются от таковых в неизменной коже (Рисунок 27А, Б). Для клеточных структур третьего оптического слоя, патоморфологически соответствующего шиповатому, характерно неравномерное распределение флуоресценции (Рисунок 27Б). В результате клеточные структуры приобретают серповидную форму, что ряд авторов описывает как МФТ-признак злокачественного новообразования кожи. В области дермо-эпидермальной границы представлены сгруппированные крупные клеточные структуры, окруженные коллагеновыми волокнами (Рисунок 27В). Клеточные структуры этого оптического слоя характеризуются крупным темным ядерно-подобным

компонентом с тонким ободком высоко-флюоресцирующего цитоплазматически-подобного компонента. Интенсивность автофлуоресценции клеточных структур прямо пропорциональна концентрации меланина [187]. Патоморфологически смешанные невусы характеризуются присутствием как пограничного (внутриэпидермального) компонента, так и внутридермального, сочетая в себе признаки как пограничных, так и внутридермальных невусов (Рисунок 27Г) [46].

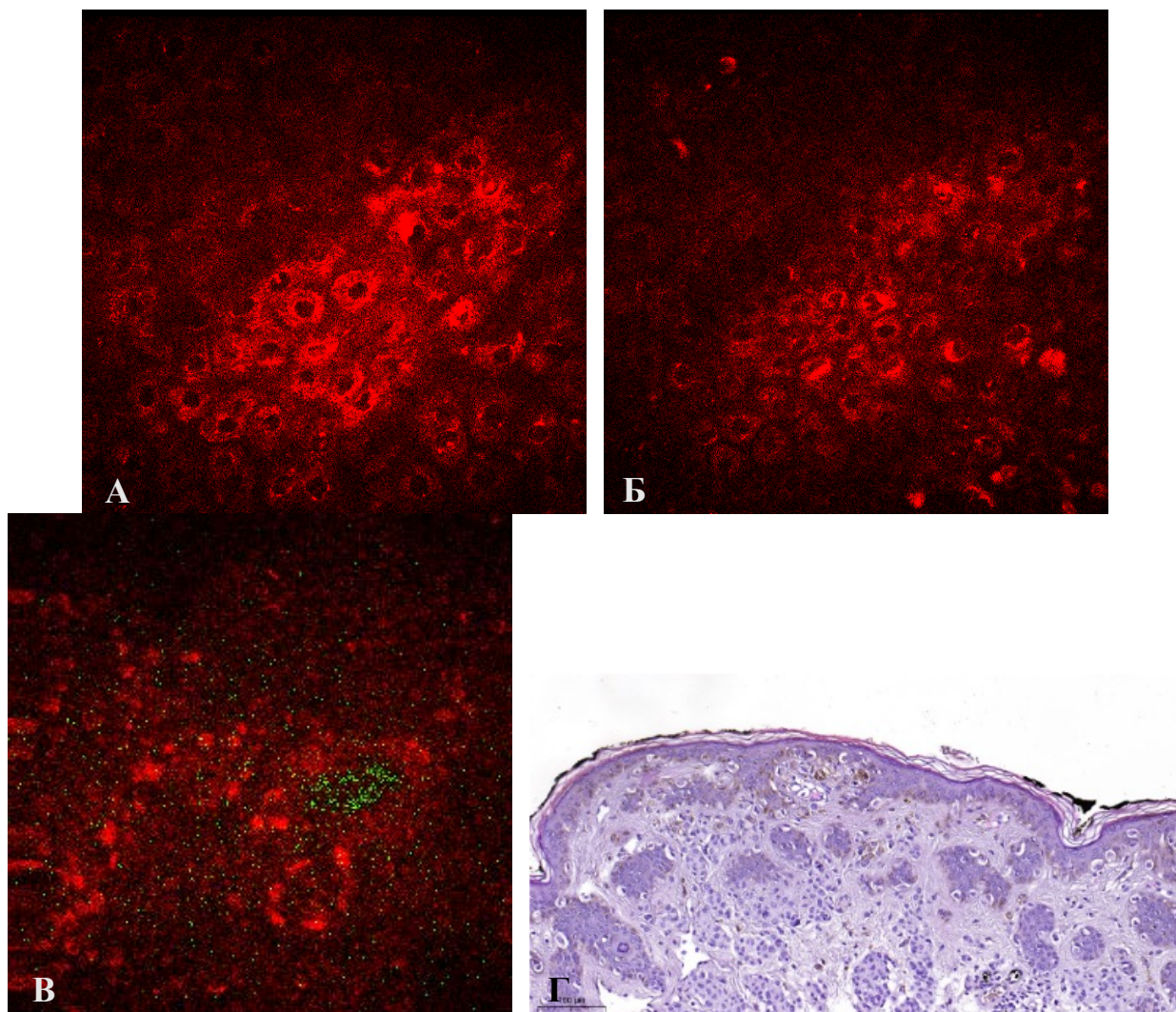


Рисунок 27 – МФТ-изображения и гистологический препарат смешанного невуса. Клеточные структуры оптических слоев, патоморфологически соответствующих зернистому (А), шиповатому (Б), гнезд невусных клеток в папиллярной дерме (В) и соответствующее гистологическое изображение (Г). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ-изображений и 250 мкм для гистологического изображения.

На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.3.5. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений внутридермального невуса

МФТ-изображения клеточных структур оптических слоев, патоморфологически соответствующих зернистому, шиповатому и базальному, характеризуются неизменной морфологической картиной (Рисунок 28). В третьем и четвертом оптических слоях, патоморфологически соответствующих шиповатому и базальному, присутствуют клеточные структуры, для которых характерны перинуклеарные высоко-флюоресцирующие области, что ассоциировано с внутриклеточным скоплением меланина.

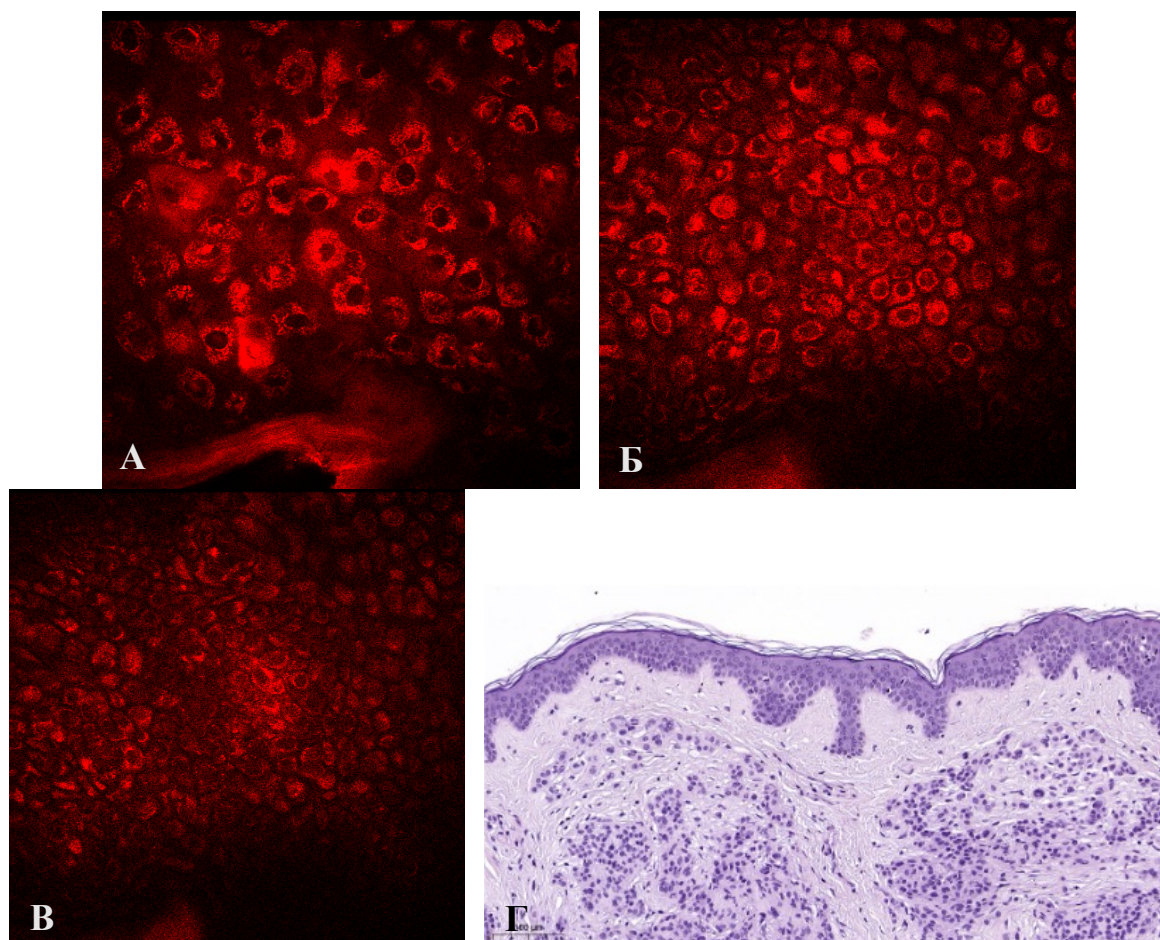


Рисунок 28 – МФТ-изображения и гистологический препарат при внутридермальном невусе. МФТ-изображения клеточных структур оптических слоев, патоморфологически соответствующих зернистому (А), шиповатому (Б), базальному (В) и соответствующее гистологическое изображение (Г).

Масштабная шкала 100 мкм для МФТ-изображения и 250 мкм для гистологического изображения. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом

В связи с этим ядерно-подобный компонент четвертого оптического слоя, патоморфологически соответствующего базальному, более контрастен по сравнению с таковыми в выше расположенных оптических слоях. Также в пределах этого слоя можно визуализировать клеточные структуры серповидной формы (Рисунок 28В). Патоморфологическая картина внутридермального невуса представлена гнездами невусных клеток, расположенных в сосочковом и ретикулярных слоях дермы (Рисунок 28Г), что ограничивает использование метода МФТ, с максимальной глубиной визуализации до 200 мкм.

3.3.6. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений диспластического невуса

Для второго и третьего оптических слоев МФТ-изображений диспластического невуса характерны округлые высоко-флюоресцирующие клеточные структуры (Рисунок 29А, Б). Данные МФТ-особенности ассоциированы с педжетоидным распространением невусных клеток, однако локально и в небольшом количестве. В четвертом оптическом слое и в области дермо-эпидермальной границы визуализируются сгруппированные в области вытянутой формы высоко-флюоресцирующие клеточные структуры, окруженные коллагеном (Рисунок 29В).

Патоморфологически дермо-эпидермальная граница характеризуется равномерными эпидермальными гребнями с гнездами невусных клеток на их вершинах и боковых сторонах. В некоторых случаях между соседними гребнями формируются «мостики» (Рисунок 29Г) [46].

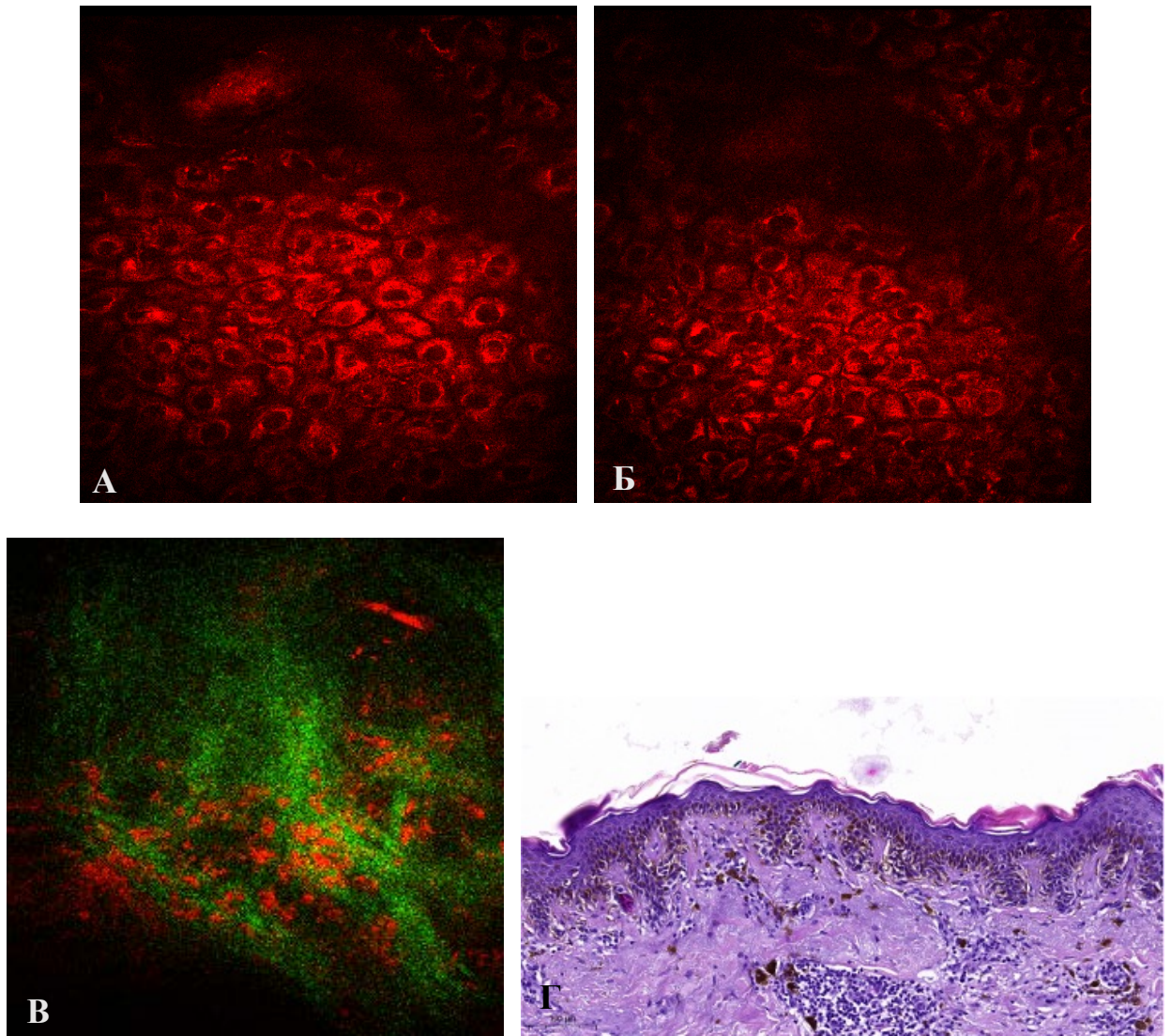


Рисунок 29 – МФТ-изображения и гистологический препарат диспластического невуса. Высоко-флюоресцирующие клеточные структуры во втором и третьем оптических слоях, патоморфологически соответствующие зернистому (А) и шиповатому (Б), сгруппированные в области вытянутой формы высоко-флюоресцирующие клетки вытянутой формы в области дермо-эпидермальной границы (В) и соответствующее гистологическое изображение (Г). Масштабная шкала 100 мкм. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.3.7. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений невуса Рида

МФТ-изображения второго и третьего оптических слоев, патоморфологически соответствующих зернистому и шиповатому, не имеют изменений на всей протяженности новообразования (Рисунок 30А, Б).

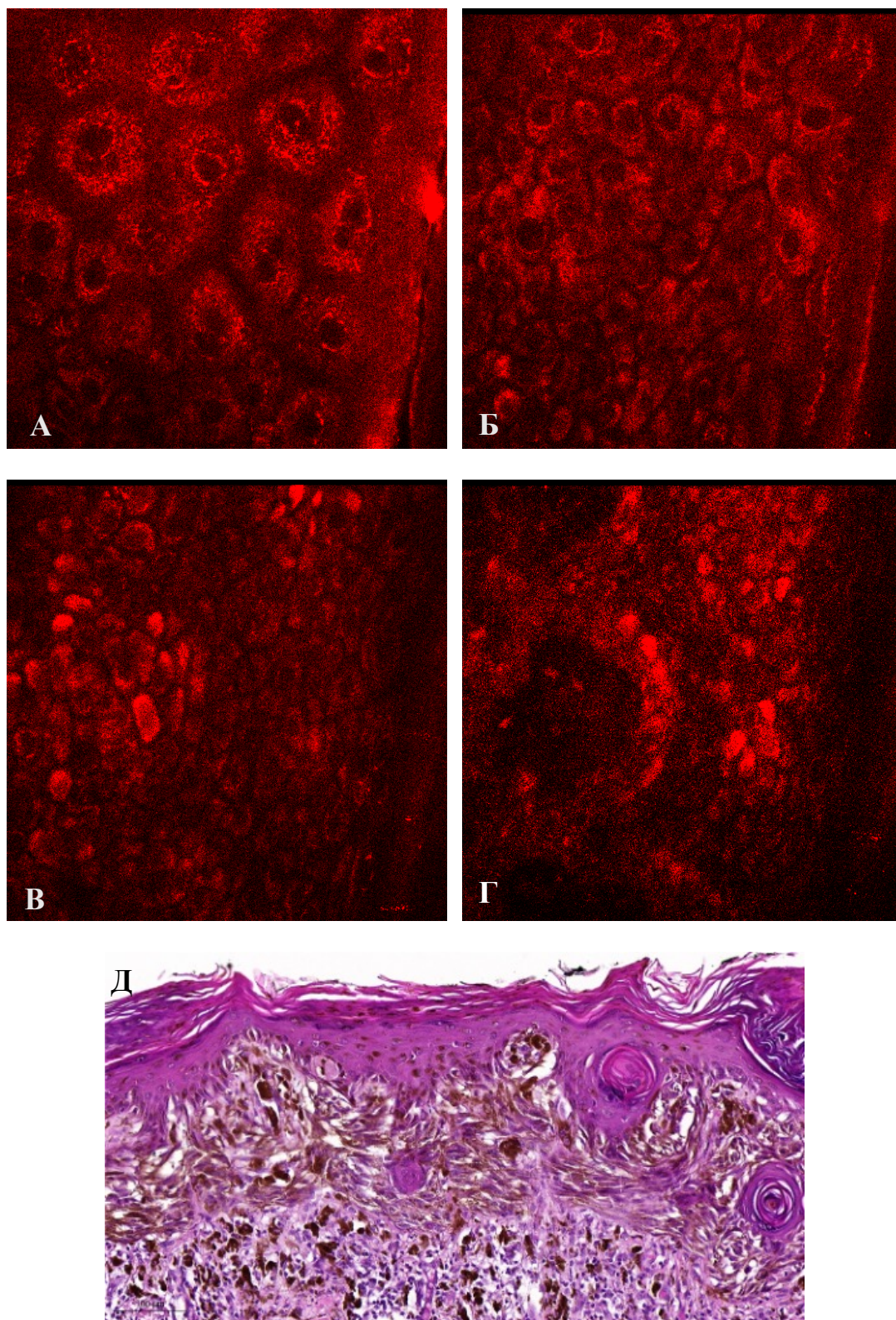


Рисунок 30 – МФТ-изображения и гистологический препарат невуса Рида. МФТ-изображения клеточных структур оптических слоев, патоморфологически соответствующих зернистому (А), шиповатому (Б), базальному (В), дермо-эпидермальной границе (Г) и соответствующее гистологическое изображение (Д). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ-изображения и 250 мкм для гистологического изображения. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом

В пределах четвертого оптического слоя и дермо-эпидермальной границы большая часть клеточных структур представлена неоднородно высокофлюоресцирующими и сгруппированными (Рисунок 30В). За счет высокой интенсивности автофлюоресценции ядерно-подобный компонент в них не визуализируется. При патоморфологическом исследовании в эпидермисе отмечается лентигиозная и гнездная пролиферация меланоцитов. Гнезда ориентированы вертикально и горизонтально, часть их сливаются между собой. Дермальные сосочки в пределах дермо-эпидермальной границы на МФТ-изображениях характеризуются небольшими включениями, отличающимися более ярким сигналом автофлюоресценции по сравнению с их основным фоновым сигналом (Рисунок 30В). При патоморфологическом исследовании в дерме на фоне лимфогистиоцитарного инфильтрата отмечается обилие равномерно распределенных меланофагов. В пространстве между дермальными сосочками на МФТ-изображениях также визуализируются сгруппированные высокофлюоресцирующие клеточные структуры среди типичных фоновых клеточных структур с контрастным ядерно-подобным компонентом (Рисунок 30Г), что патоморфологически ассоциировано с гнездами невусных клеток по бокам эпидермальных выростов.

3.3.8. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений меланомы

При МФТ-исследовании меланомы, первично диагностированных с использованием метода дерматоскопии, характеризовались однотипными изменениями на всю глубину исследования.

При увеличении глубины исследования отмечалась стертость границ между отдельными оптическими слоями с нарушением стратификации. Первый оптический слой, патоморфологически соответствующий роговому, характеризуется присутствием клеточных структур округлой формы с гомогенно распределенным высоким уровнем флуоресценции по цитоплазматически-подобному компоненту. На уровне второго и третьего оптических слоев,

патоморфологически соответствующих зернистому и шиповатому, представлены высоко-флюоресцирующие полиморфные клеточные структуры неправильной формы. На этом уровне для меланом также отмечено увеличение площади пространства между клеточными структурами, характеризующегося низким уровнем флюоресценции (Рисунок 31А, Б). Данные характерные особенности были идентифицированы в ранее описанных исследованиях с использованием конфокальной лазерной микроскопии и многофотонной микроскопии [239].

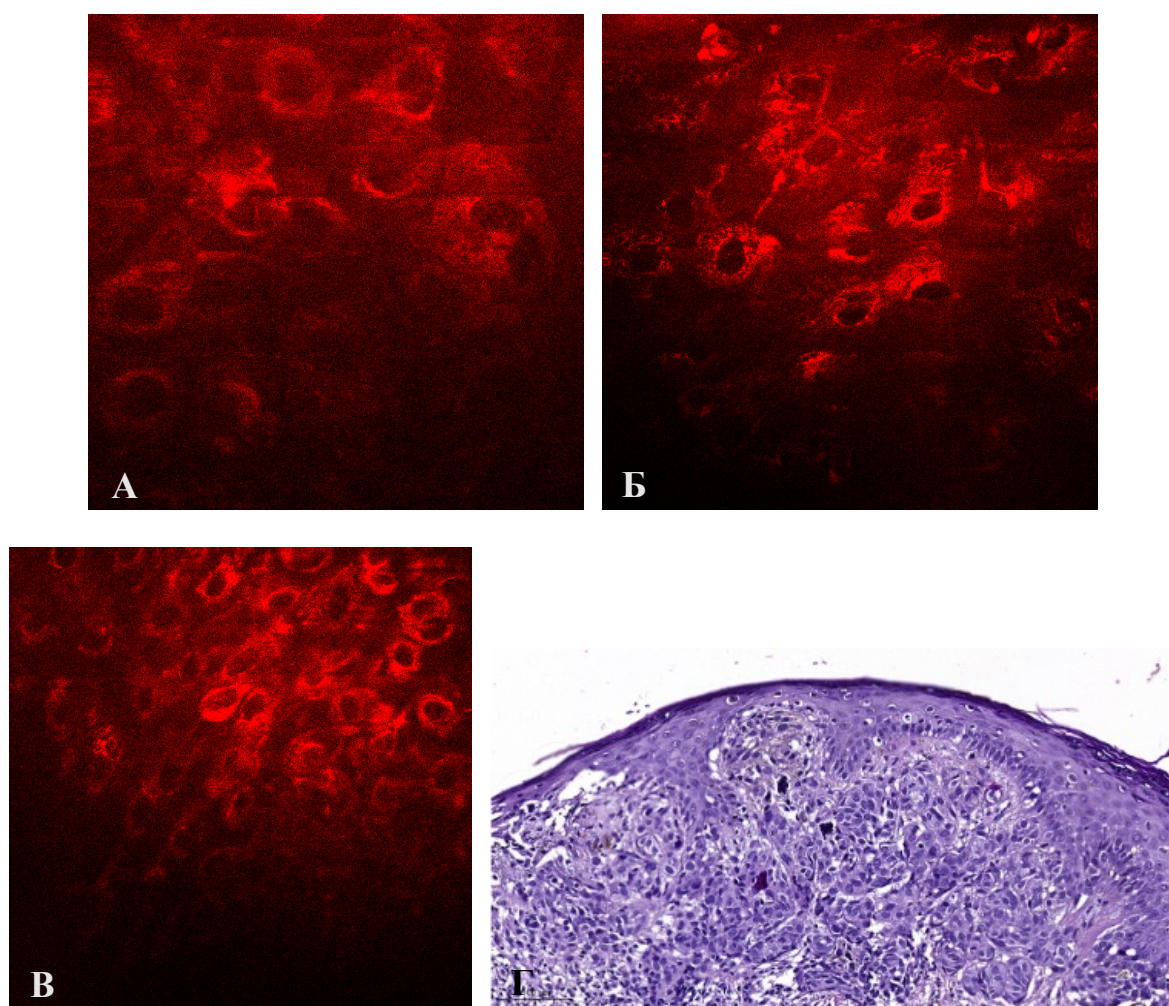


Рисунок 31 – МФТ-изображения и гистологический препарат инвазивной меланомы. МФТ-изображения полиморфных клеточных структур во втором и четвертом оптических слоях, патоморфологически соответствующих зернистому (А) и базальному (В), «дендритных» клеточных структур в третьем оптическом слое, патоморфологически соответствующему шиповатому (Б) и соответствующее гистологическое изображение (Г). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ-изображения и 250 мкм для гистологического изображения. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом

Во всех оптических слоях идентифицируются высоко-флюоресцирующие округлой формы малого размера клеточные структуры, соответствующие педжетоидному распространению атипичных меланоцитов. Параллельно с «педжетоидными» клеточными структурами среди них визуализируются высоко-флюоресцирующие клеточные структуры дендритической формы, так называемые «дендритные» клеточные структуры. Патоморфологически типичными при меланоме являются дендритные клетки, которые характеризуются увеличенным содержанием меланина (Рисунок 31Г) [46].

Нарушение стратификации при увеличении глубины МФТ-исследования приводило к отсутствию границ между третьим и четвертым оптическими слоями. На этом уровне исследования идентифицируются полиморфные клеточные структуры (Рисунок 31В). Подобные изменения затрагивают и дермо-эпидермальную границу. Дермальные сосочки оконтурены клеточными структурами с низким сигналом автофлуоресценции. В пределах дермального сосочка отсутствует сигнал ГВГ, характерный для коллагена, как в случае здоровой кожи или невусов. В части случаев отсутствие дермальных сосочков ассоциировано с высокой пролиферативной активностью атипичных меланоцитов, расположенных внутриэпидермально и внутридермально [46].

3.3.8.1. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений меланомы *in situ*

В результате МФТ-исследования меланомы *in situ* на МФТ-изображениях было установлено нарушение стратификации на уровне до дермо-эпидермальной границы. В первом оптическом слое, патоморфологически соответствующем роговому, отмечалось наличие высоко-флюоресцирующих полиморфных включений. Для всех оптических слоев характерны нечеткость границ клеточных структур и увеличение пространства между ними. Крупные и округлые «педжетоидные» клеточные структуры характеризуются четко-отграниченным ядерно-подобным компонентом и высоко-флуоресценцирующим сигналом во всех

оптических слоях (Рисунок 32А). Кроме того, идентифицируются клеточные структуры серповидной формы вследствие гетерогенно распределенного сигнала автофлуоресценции и патоморфологически соответствующие гиперпигментированным меланоцитам (Рисунок 32Б). Плеоморфные клетки визуализируются во всех слоях эпидермиса. Дермо-эпидермальная граница представлена плохо визуализируемыми неоконтурными дермальными сосочками, лишенных периферического контура высоко-флуоресцирующих клеточных структур (Рисунок 32В).

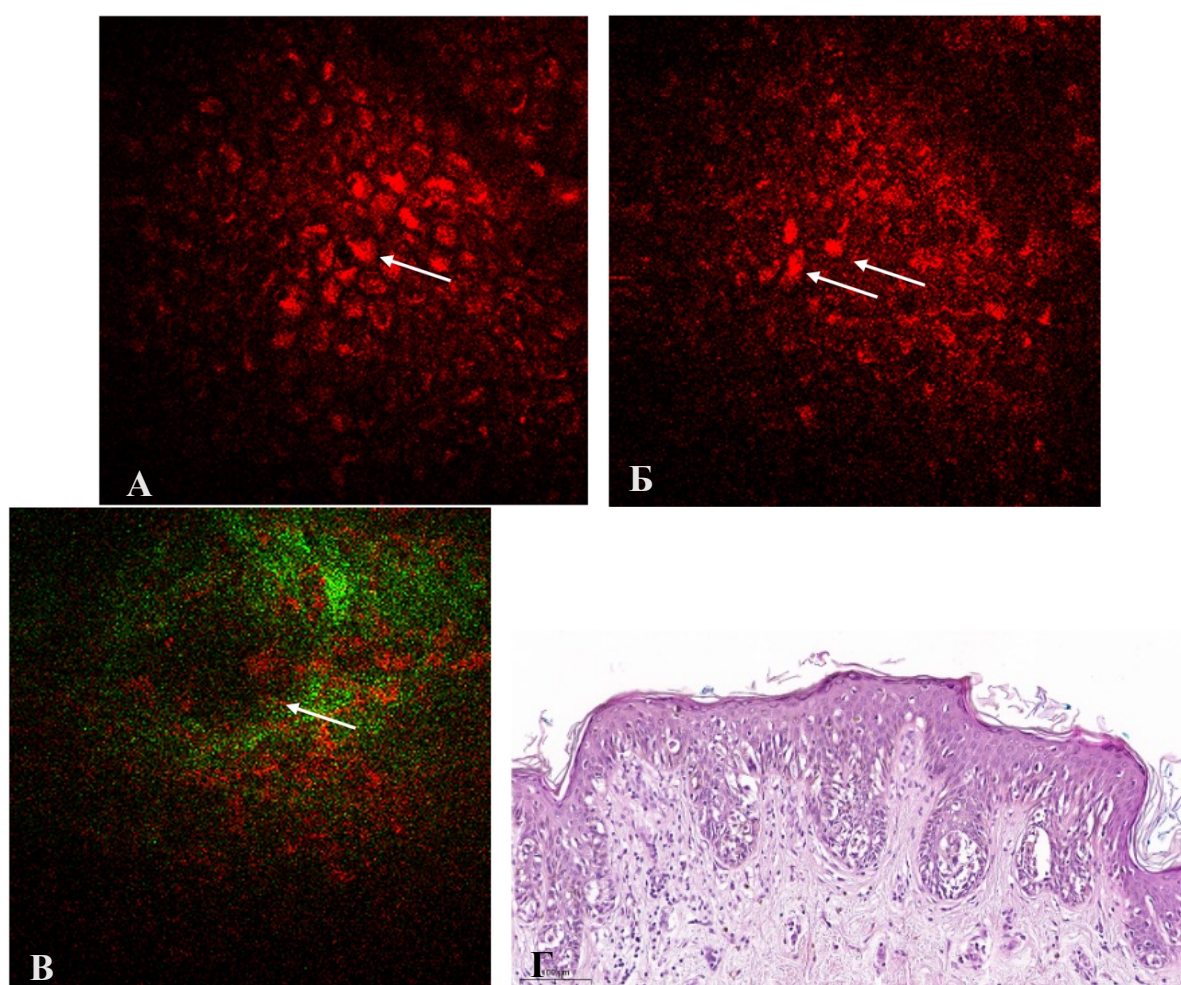


Рисунок 32 – МФТ-изображения и гистологический препарат меланомы *in situ*.

Полиморфные включения (стрелка) в первом оптическом слое, патоморфологически соответствующему роговому (А), «педжетоидные» (желтая стрелка) и серповидной формы клеточные структуры (белая стрелка) в третьем оптическом слое, соответствующем шиповатому (Б), неоконтурные дермальные сосочки (стрелка, В) и соответствующее гистологическое изображение (Г).

Масштабная шкала 100 мкм. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.3.8.2. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений лентиго меланомы

Было проведено МФТ-исследование инвазивных форм меланом, которые встречались в виде плоского пигментированного пятна – лентиго меланомы и поверхностно-распространяющейся меланомы. Лентиго меланома имела те же особенности, что и меланома *in situ* с присутствием дендритных клеточных структур, имеющих дендритоподобную морфологию (крупные клеточные структуры с длинными отростками, характеризующимися ярким сигналом автофлюоресценции) (Рисунок 33А). Однако, новообразования имели неоднородную глубину инвазивного роста. В том случае, когда глубина инвазивного роста была меньше глубины визуализации, можно было провести оценку состояния дермо-эпидермальной границы (Рисунок 33Б). И ниже этого уровня присутствовали крупные высоко-флюоресцирующие клеточные структуры без четкого ядерно-подобного компонента, патоморфологически соответствующие меланофагам в сосочковом слое дермы (Рисунок 33В). Были выделены участки, в которых глубина инвазивного роста была ниже глубины визуализации, в которых отмечались скопления высоко-флюоресцирующих гетерогенных клеточных структур, соответствующих патоморфологически плеоморфным атипичным меланоцитам в сосочковом слое дермы.

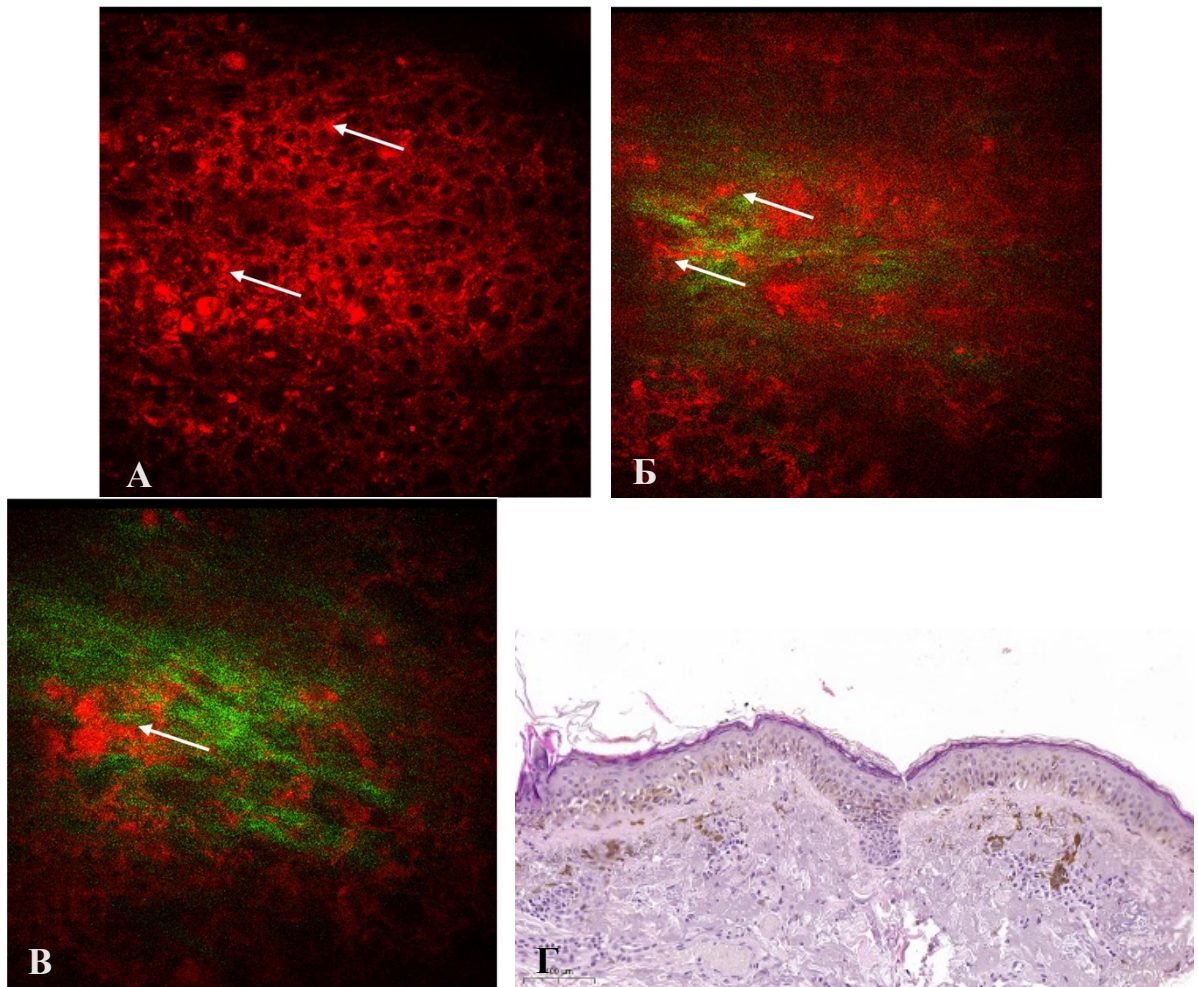


Рисунок 33 – МФТ-изображения и гистологический препарат лентиго меланомы. Дендритные клеточные структуры (стрелки) в третьем оптическом слое, патоморфологически соответствующем шиповатому (А), полиморфные клеточные структуры (стрелки), характеризующиеся инвазивным ростом через дермо-эпидермальную границу (Б), высоко-флюоресцирующие клеточные структуры ниже дермо-эпидермальной границы, патоморфологически соответствующие меланофагам (стрелка) в дерме (В) и соответствующее гистологическое изображение (Г). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ и 200 мкм для гистологического изображения. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.3.8.3. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений инвазивной поверхностно-распространяющейся меланомы

МФТ-изображения поверхностно-распространяющейся меланомы характеризуются стратификацией на всех уровнях визуализации. Во втором и третьем оптических слоях, патоморфологически соответствующих зернистому и

шиповатому, присутствуют сгруппированные крупные клеточные структуры с четким ядерно-подобным компонентом и гомогенно высоко-флуоресцирующим цитоплазматически-подобным компонентом (Рисунок 34Б). В некоторых участках МФТ-изображений толщина оптических слоев увеличена. «Педжетоидные» клеточные структуры характеризуются округлой формой и встречаются во всех оптических слоях (Рисунок 34А).

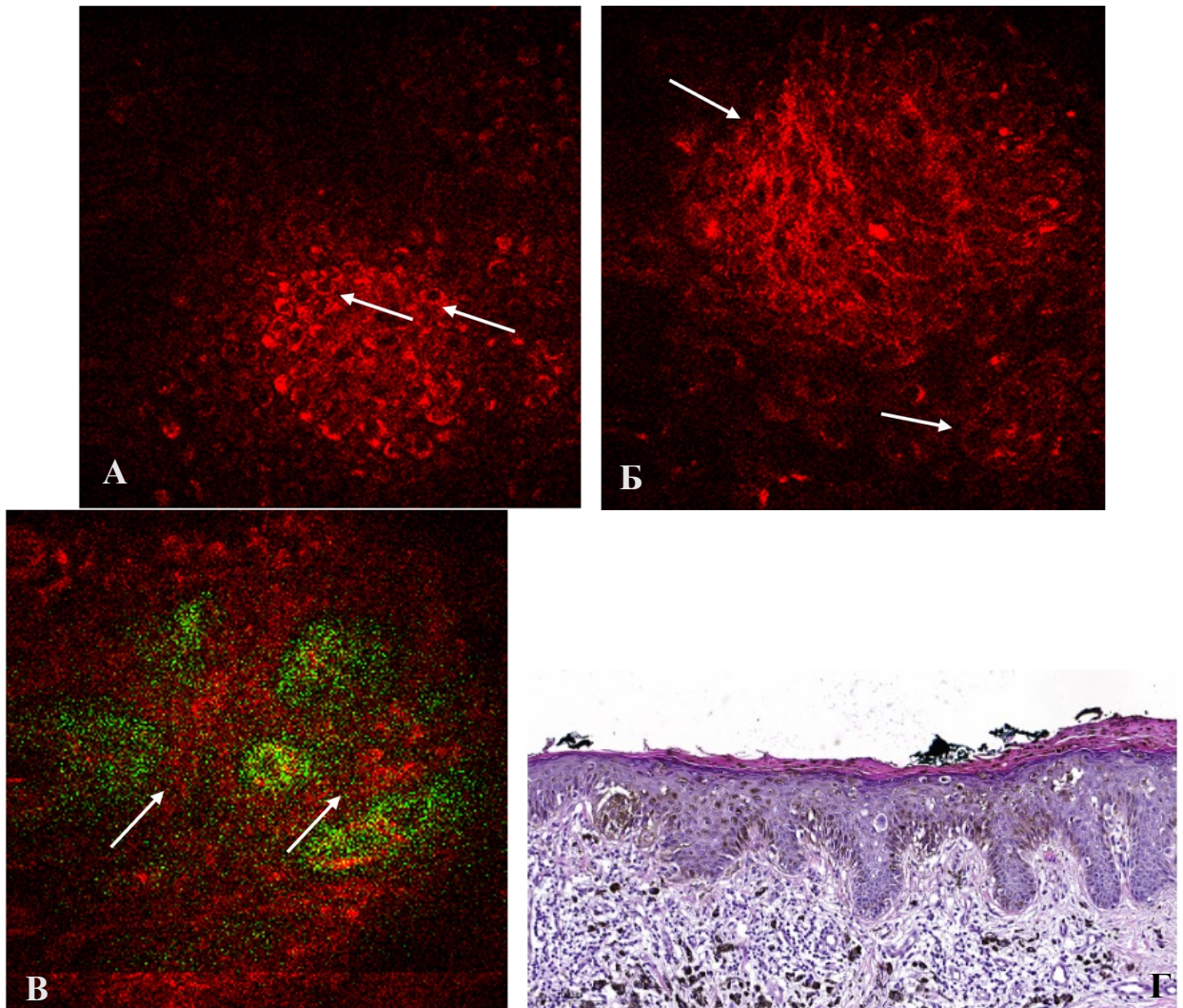


Рисунок 34 – МФТ-изображения и гистологический препарат поверхностно-распространяющейся меланомы. Круглые «педжетоидные» и сгруппированные полиморфные клеточные структуры во втором и третьем оптических слоях, патоморфологически соответствующих зернистому (стрелки, А) и шиповатому (стрелки, Б), полиморфные клеточные структуры в пределах дермо-эпидермальной границы (стрелки, В). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ и 200 мкм для гистологического изображения (Г). На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

Дермо-эпидермальная граница характеризуется неоконтуренными дермальными сосочками. В пределах дермальных сосочков визуализируются полиморфные ярко-флюоресцирующие клеточные структуры, что патоморфологически соответствует атипичным меланоцитам в сосочковом слое дермы (Рисунок 34В).

3.3.9. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений актинического лентиго

На МФТ-изображениях актинического лентиго верхние оптические слои характеризуются отсутствием изменений. На уровне 2 и 3 оптических слоев, патоморфологически соответствующих зернистому и шиповатому, все клеточные структуры имеют типичную морфологическую картину (Рисунок 35А, Б).

Большая часть клеточных структур третьего и четвертого оптического слоев, патоморфологически соответствующих шиповатому и базальному, визуализируются неоднородным, но ярким, сигналом автофлюоресценции цитоплазматически-подобного компонента (Рисунок 35Б, В). Патоморфологически это было ассоциировано с гиперпигментированными кератиноцитами. Изменения в пределах дермо-эпидермальной границы были представлены увеличением длины эпидермальных выростов. Четко очерченных дермальных сосочков округлой формы на этом уровне не визуализировалось. Однако, на МФТ-изображениях на уровне дермо-эпидермальной границы, визуализировались удлинённой и изогнутой формы нефлюоресцирующие участки с тяжами коллагена в пределах них, визуализируемого по сигналу второй гармоники (Рисунок 35Г). Патоморфологически актиническое лентиго характеризуется гиперпигментированными кератиноцитами базального и реже шиповатого слоев с проявлениями акантоза [46]. Встречается незначительное увеличение количества пограничных меланоцитов.

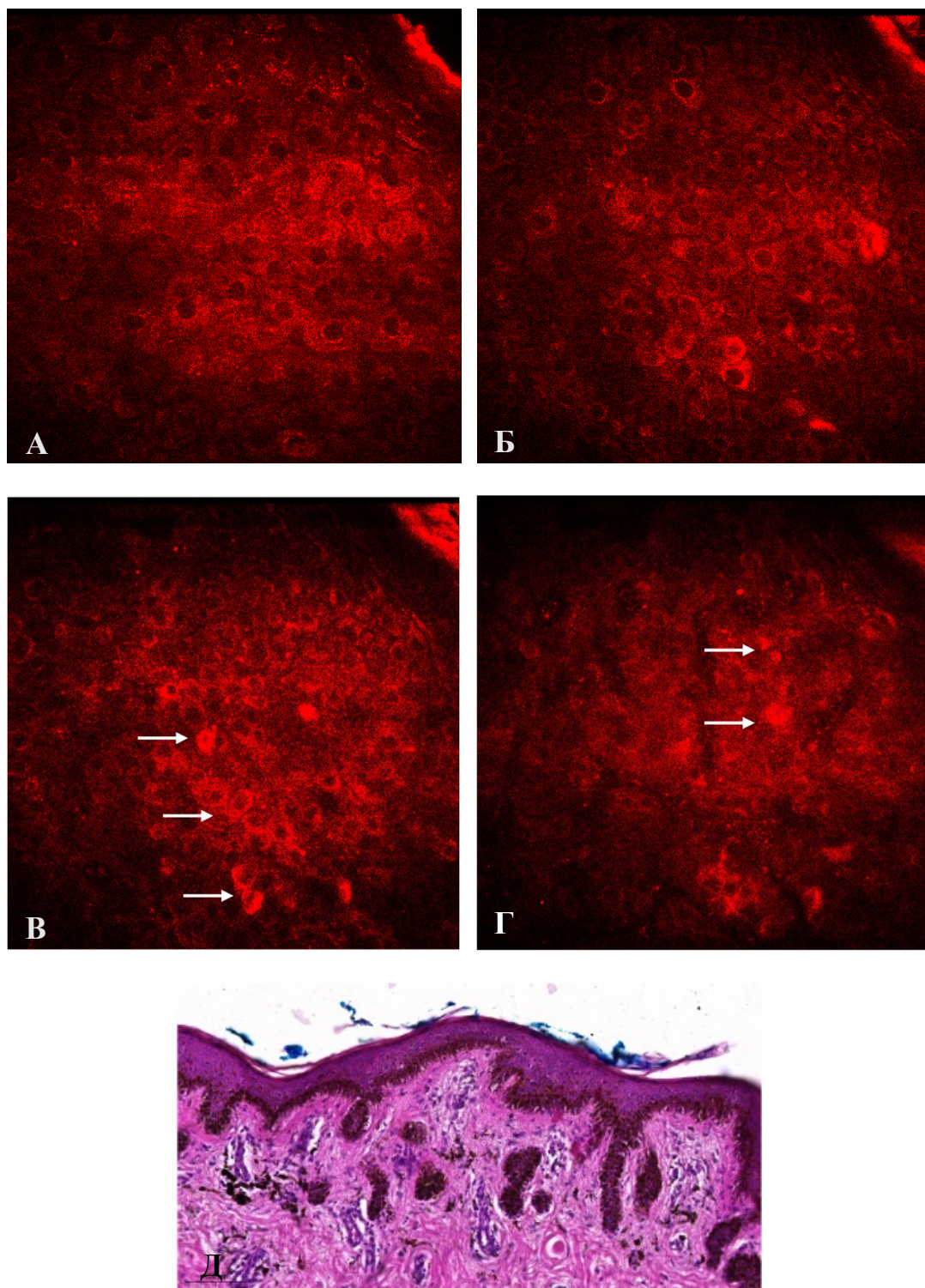


Рисунок 35 – МФТ-изображения и гистологический препарат актинического лентиго. Клеточные структуры второго, третьего, четвертого оптических слоев, патоморфологические соответствующих зернистому (А), шиповатому (Б) и базальному (В), и дермо-эпидермальная граница (Г). Неоднородные по сигналу автофлуоресценции клеточные структуры 4 оптического слоя и дермо-эпидермальной границы (стрелки, В, Г). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ и 200 мкм для гистологического изображения (Д). На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.3.10. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений лихеноидного кератоза

Морфологическая картина всех оптических слоев на МФТ-изображениях лихеноидного кератоза не отличается от неизменной кожи. Однако, имеет место увеличение их толщины (Рисунок 36А–Г).

3.3.11. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений пигментированной формы актинического кератоза

На МФТ-изображениях пигментированной формы актинического кератоза клеточные структуры первого и второго оптических слоев, патоморфологически соответствующих роговому и зернистому, характеризуется отсутствием морфологических изменений. На уровне 3 и 4 оптических слоев, патоморфологически соответствующих шиповатому и базальному, отмечаются полиморфные клеточные структуры с гетерогенным распределением сигнала автофлуоресценции в пределах них (Рисунок 37Б, В). При гистологическом исследовании актинического кератоза выявляется дисплазия кератиноцитов, распространяющаяся от базального слоя в выше расположенные слои. В пределах четвертого оптического слоя, патоморфологически соответствующего базальному, полиморфные клеточные структуры и дермо-эпидермальная граница характеризуются наличием высоко-флуоресцирующих включений. Патоморфологически в пределах сосочкового слоя дермы пигментированная форма актинического кератоза характеризуется гиперпигментированными кератиноцитами базального слоя эпидермиса и меланофагами сосочкового слоя дермы.

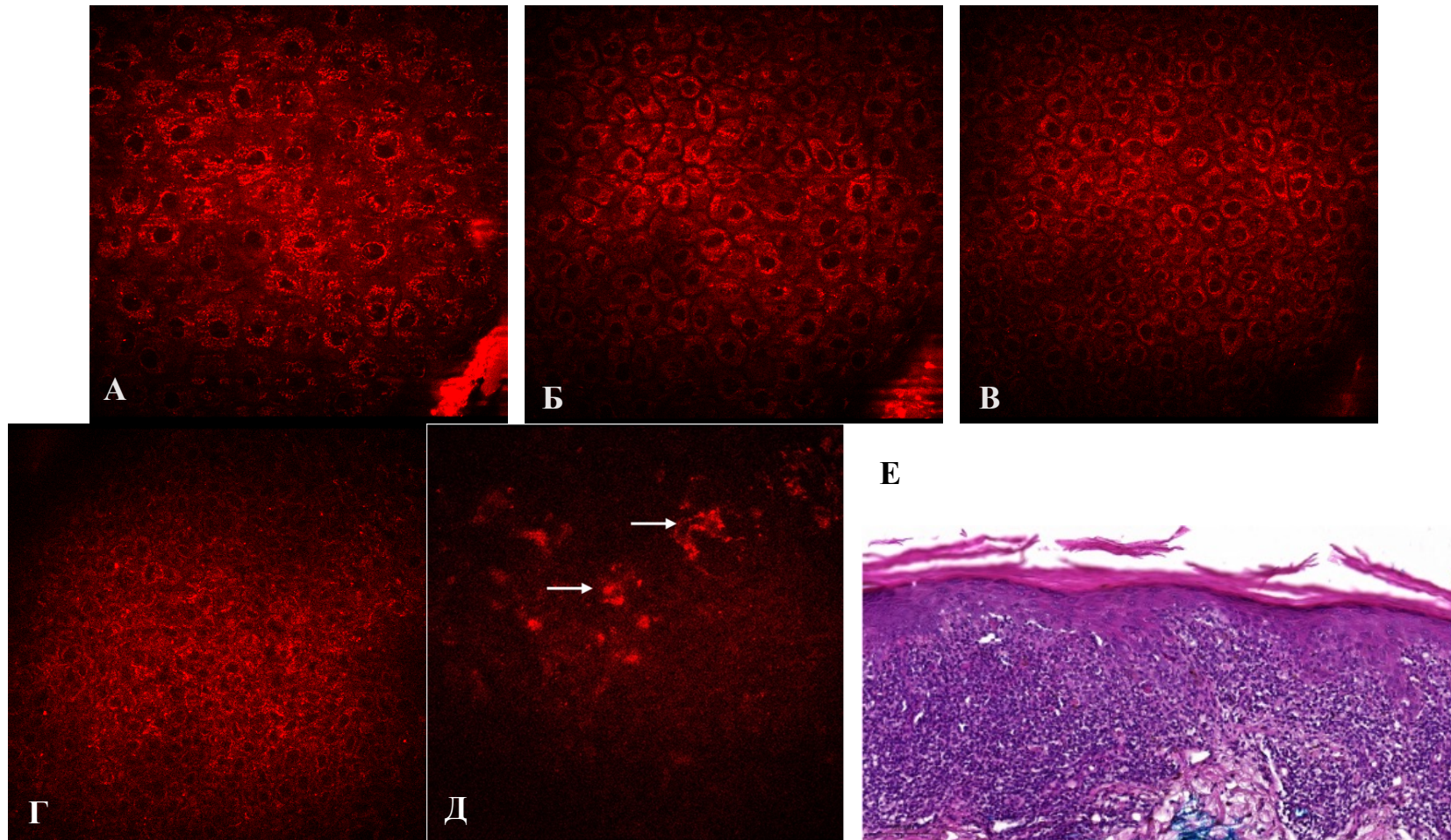


Рисунок 36 – МФТ-изображения и гистологический препарат лихеноидного кератоза. Клеточные структуры второго, третьего, четвертого оптических слоев, патоморфологические соответствующих зернистому (А), шиповатому (Б) и базальному (В), и дермо-эпидермальная граница (Г). Неоднородные по сигналу автофлуоресценции клеточные структуры 4 оптического слоя и дермо-эпидермальной границы. Высоко-флуоресцирующие включения в дермальных сосочках (стрелки, Д). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ и 200 мкм для гистологического изображения (Е). На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

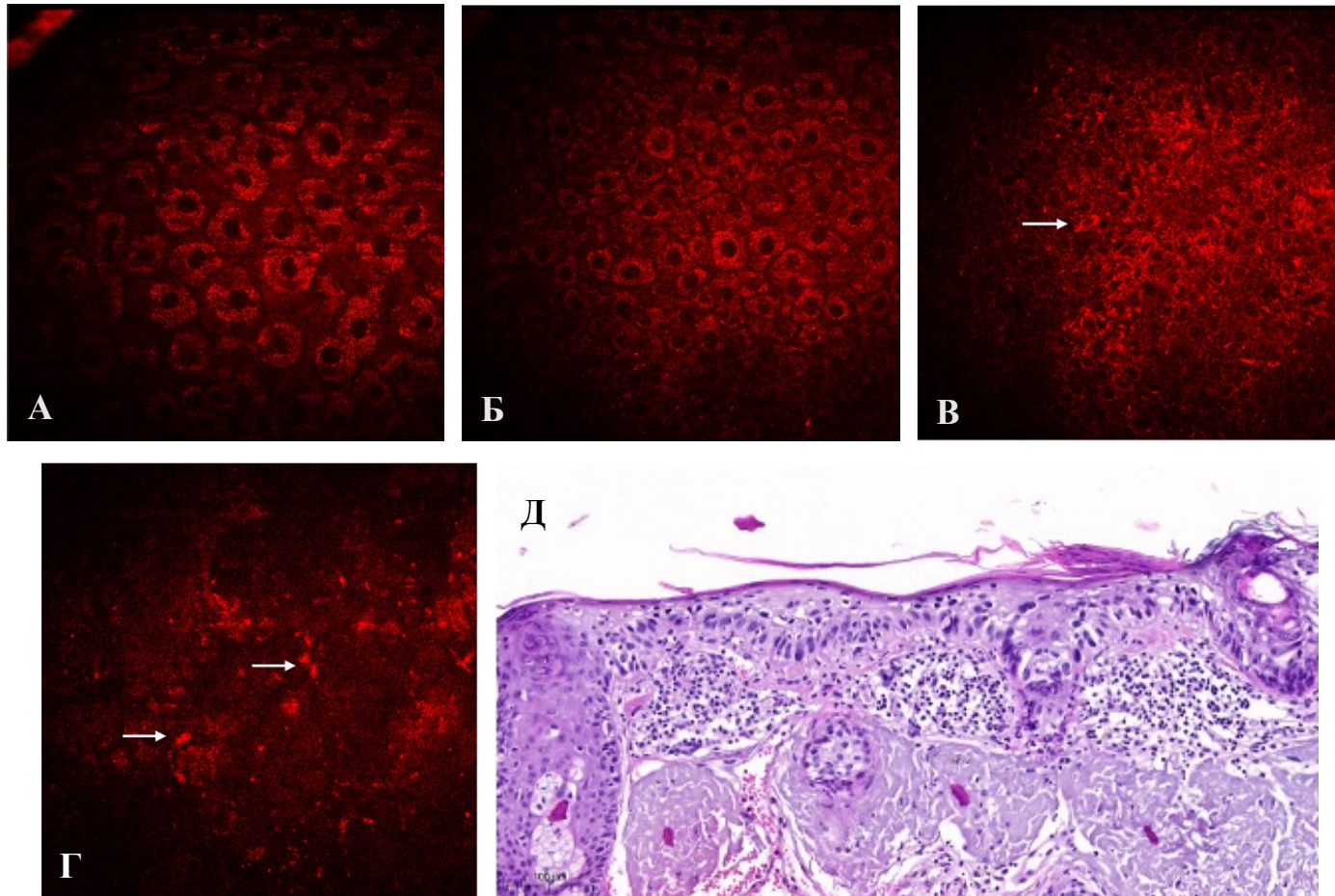


Рисунок 37 – МФТ-изображения и гистологический препарат пигментированной формы актинического кератоза. Клеточные структуры второго, третьего, четвертого оптических слоев, патоморфологически соответствующих зернистому (А), шиповатому (Б) и базальному (В), и дермо-эпидермальная граница (Г). Полиморфные клеточные структуры третьего и четвертого оптических слоев (Б, В). Высоко-флюоресцирующие включения в пределах четвертого оптического слоя и дермо-эпидермальной границы (стрелки, Г). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ и 200 мкм для гистологического изображения (Д). На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.3.12. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений плоскоклеточного рака *in situ*, или болезни Боуэна

При МФТ-исследовании плоскоклеточного рака *in situ*, или болезни Боуэна, отмечается нарушение стратификации на всю глубину визуализации. Все оптические слои МФТ-изображений плоскоклеточного рака *in situ*, или болезни Боуэна, представлены полиморфными клеточными структурами (Рисунок 38А, Б). На глубине более 30–40 мкм отмечается наличие клеточных структур без четкой визуализации ядерно-подобного компонента. Сигнал автофлюоресценции в пределах клеточных структур характеризуется гетерогенным распределением с его концентрацией в форме «серпа» (Рисунок 38В). При патоморфологическом исследовании болезнь Боуэна характеризуется полнослойной эпидермальной дисплазией с потерей зернистого слоя. Размер клеточных структур уменьшается в направлении МФТ-исследования от поверхности кожи к дермо-эпидермальной границе. МФТ-изображения дермо-эпидермальной границы плоскоклеточного рака *in situ* характеризуются отсутствием дермальных сосочков. При гистологическом исследовании акантоз встречается часто при болезни Боуэна (Рисунок 38Г).

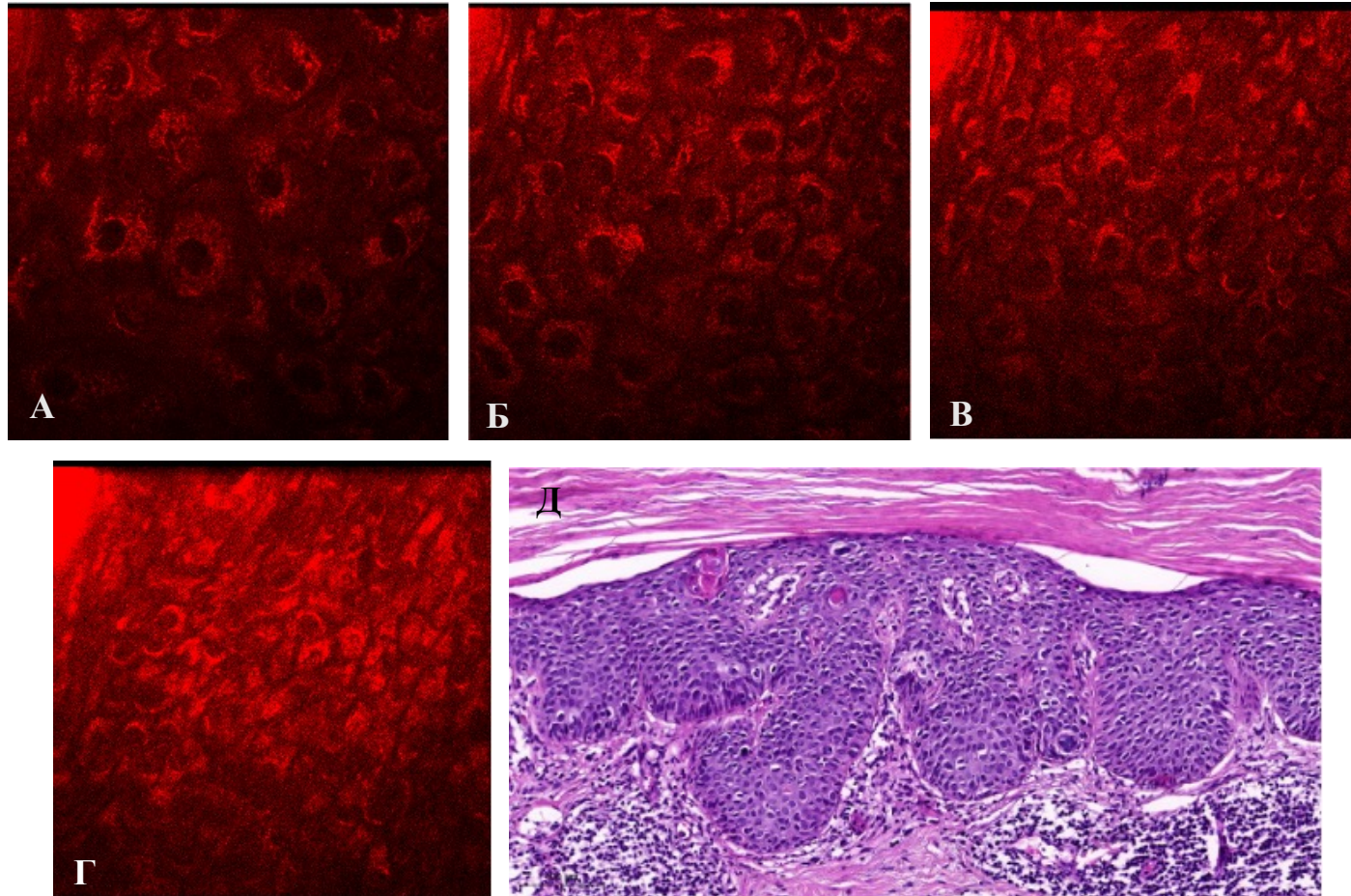


Рисунок 38 – МФТ-изображения и гистологический препарат пигментированной формы плоскоклеточная рака *in situ*, или болезни Боуэна. Клеточные структуры второго, третьего, четвертого оптических слоев, патоморфологические соответствующих зернистому (А), шиповатому (Б) и базальному (В), и дермо-эпидермальная граница (Г). Полиморфные клеточные структуры второго, третьего, четвертого оптических слоев (А, Б, В). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ и 200 мкм для гистологического изображения (Д). На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.3.13. Дескриптивный анализ мультифотонных изображений пигментированной формы базальноклеточного рака

На МФТ-изображениях пигментированной формы базальноклеточного рака кожи второй и третий оптические слои, патоморфологически соответствующие зернистому и шиповатому, не изменены (Рисунок 39А, Б). В пределах четвертого оптического слоя, патоморфологически соответствующего базальному, визуализируются полиморфные клеточные структуры с ярким гетерогенно распределенным сигналом автофлюоресценции (Рисунок 39Б). Большая часть клеточных структур представлена в серповидной форме и не имеет четкого деления на цитоплазматически- и ядерно-подобный компонент. Пигментированная форма базальноклеточного рака патоморфологически характеризуется гиперпролиферацией пигментированных базалоидных клеток в пределах базального слоя с эксцентрическим ростом в направлении сосочкового слоя дермы (Рисунок 39В). При МФТ-исследовании в пределах дермо-эпидермальной границы визуализируются неоконтуренные дермальные сосочки с ярко-флюоресцирующими включениями в их пределах (Рисунок 39Г, Д).

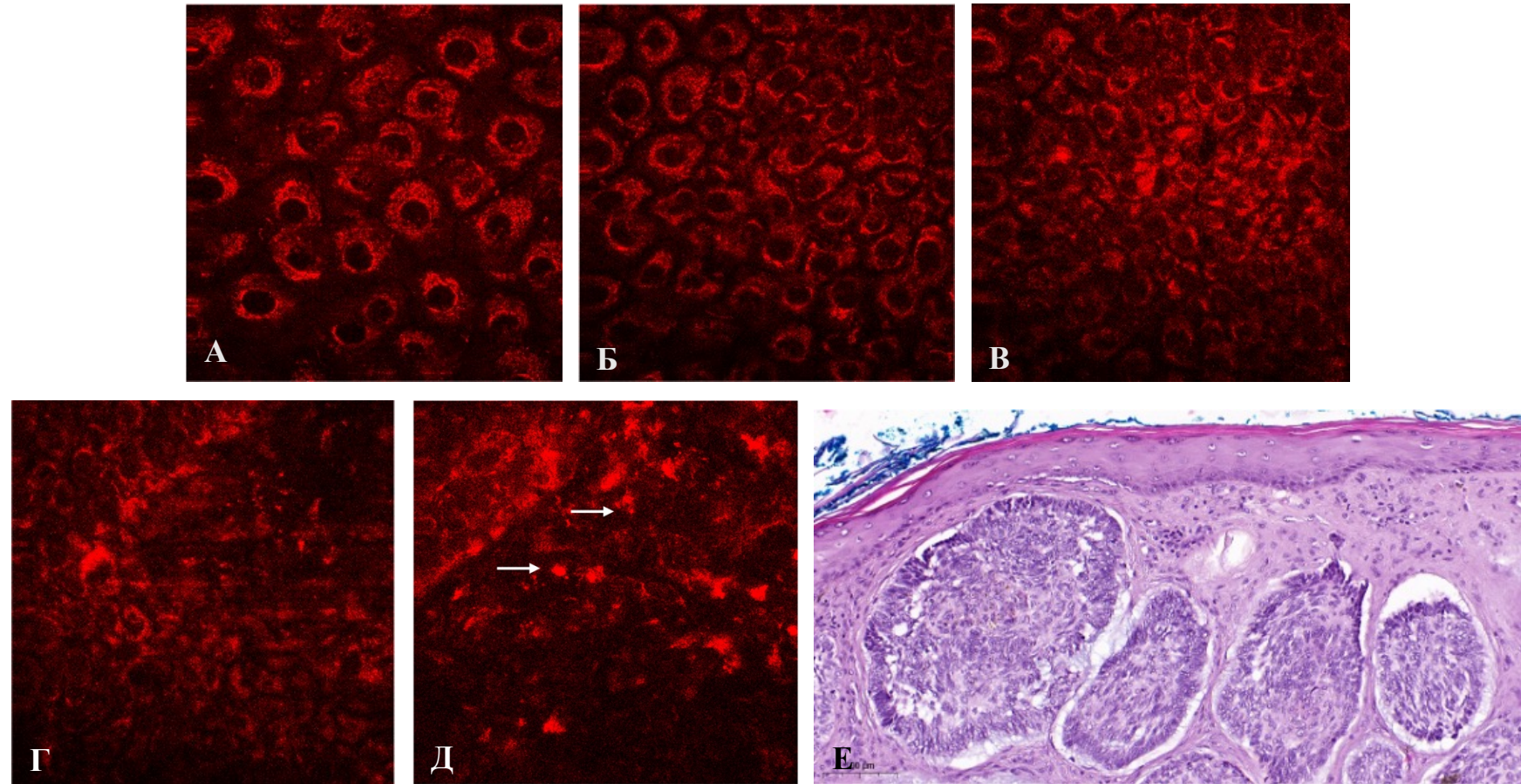


Рисунок 39 – МФТ-изображения и гистологический препарат пигментированной формы базальноклеточного рака. Клеточные структуры второго, третьего, четвертого оптических слоев, патоморфологические соответствующих зернистому (А), шиповатому (Б) и базальному (В), и дермо-эпидермальная граница (Г, Д). Полиморфные клеточные структуры четвертого оптического слоя и в пределах дермо-эпидермальной границы (В, Г). Неоконтуренные дермальные сосочки в пределах дерма-эпидермальной границы. Ярко-флюоресцирующие включения в пределах неоконтуренных дермальных сосочков (стрелки, Д). Масштабная шкала 100 мкм для МФТ и 200 мкм для гистологического изображения (Е). На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.3.14. Мультифотонные признаки злокачественных новообразований

Для выявления МФТ-признаков злокачественных новообразований был проведен анализ МФТ-изображений четырех групп плоских пигментированных новообразований, которые по патоморфологическим признакам были классифицированы, как меланоцитарные/немеланоцитарные доброкачественные/злокачественные. В качестве сравнительного контроля анализировали МФТ-изображения неизменной кожи контралатеральной стороны. Дескриптивный анализ МФТ-изображений проводили на всю глубину с шагом визуализации 30–35 мкм для описания всех оптических слоев эпидермиса, дермо-эпидермальной границы и сосочкового слоя дермы. Стоит отметить, что МФТ-изображения плоских пигментированных новообразований кожи по сравнению с МФТ-изображениями неизменной кожи контралатеральной стороны характеризуются наличием клеточных структур с высоким уровнем сигнала флуоресценции цитоплазматически-подобного компонента. Это обусловлено наличием пигмента меланина в невусных клетках, типичных и атипичных меланоцитах, кератиноцитах, меланофагах и его свободного внеклеточного расположения [46]. На основании дескриптивного анализа были обнаружены 6 МФТ-признаков злокачественных новообразований, выявленные в пределах второго, третьего и четвертого оптических слоев, патоморфологически соответствующих слоям эпидермиса (полиморфные, дендритные и педжетоидные клеточные структуры), и дермо-эпидермальной границы (гнезда, неоконтуренные дермальные сосочки и отсутствие дермальных сосочков).

Полиморфные клеточные структуры характеризовались крупными размерами с высоким уровнем флуоресценции и имели причудливые формы, располагаясь в различных оптических слоях (Рисунок 40А). По результатам исследования других авторов, подобные структуры обнаруживали и при гистологическом исследовании [46].

Дендритные клеточные структуры представлены звездчатой формой с ветвящимися отростками, с высоко-флуоресцирующим цитоплазматически-

подобным компонентом и контрастным темным ядерно-подобным компонентом, (Рисунок 40Б). Отростки дендритных структур характеризуются разнонаправленным расположением как в пределах одного оптического слоя, так и в выше- и нижележащие. Некоторые исследовательские группы описывают подобные структуры как на гистологических изображениях, так и на изображениях, полученных с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии [46].

Педжетоидные клеточные структуры присутствуют в первом, втором и третьем оптических слоях, патоморфологически соответствующих роговому, зернистому и шиповатому, в верхних слоях эпидермиса. Они отличаются округлой формой и меньшим размером. Цитоплазматически-подобный компонент данных клеточных структур характеризуется гомогенно распределенным высоким уровнем сигнала автофлуоресценции. Это может быть ассоциировано с пигментированными педжетоидными клетками при патоморфологическом исследовании. В большинстве случаев флуорофор распределен по всей площади оптического среза клеточной структуры, в результате чего ядерно-подобный компонент четко не визуализируется (Рисунок 40В). По результатам опубликованных исследований описано диагностическое значение данных клеток при меланоме [129].

В пределах дермо-эпидермальной границы визуализируются гнездное расположение клеточных структур. «Гнезда» представлены скоплениями полиморфных клеточных структур и отделенными участками из коллагена (Рисунок 40Г). Также для злокачественных новообразований характерными являлись неравномерно распределенные дермальные сосочки разной формы. Кроме того, по контуру дермальных сосочков отсутствовал ободок из высокофлуоресцирующих клеточных структур (Рисунок 40Д). Патоморфологически пролиферация клеток в области дермо-эпидермального перехода и их инвазия в сосочковый слой дермы приводит к сглаживанию эпидермальных выростов и дермальных сосочков и нарушению типичной архитектуры границы между эпидермисом и дермой. Таким образом, на МФТ-изображениях не визуализируются дермальные сосочки (Рисунок 40Е).

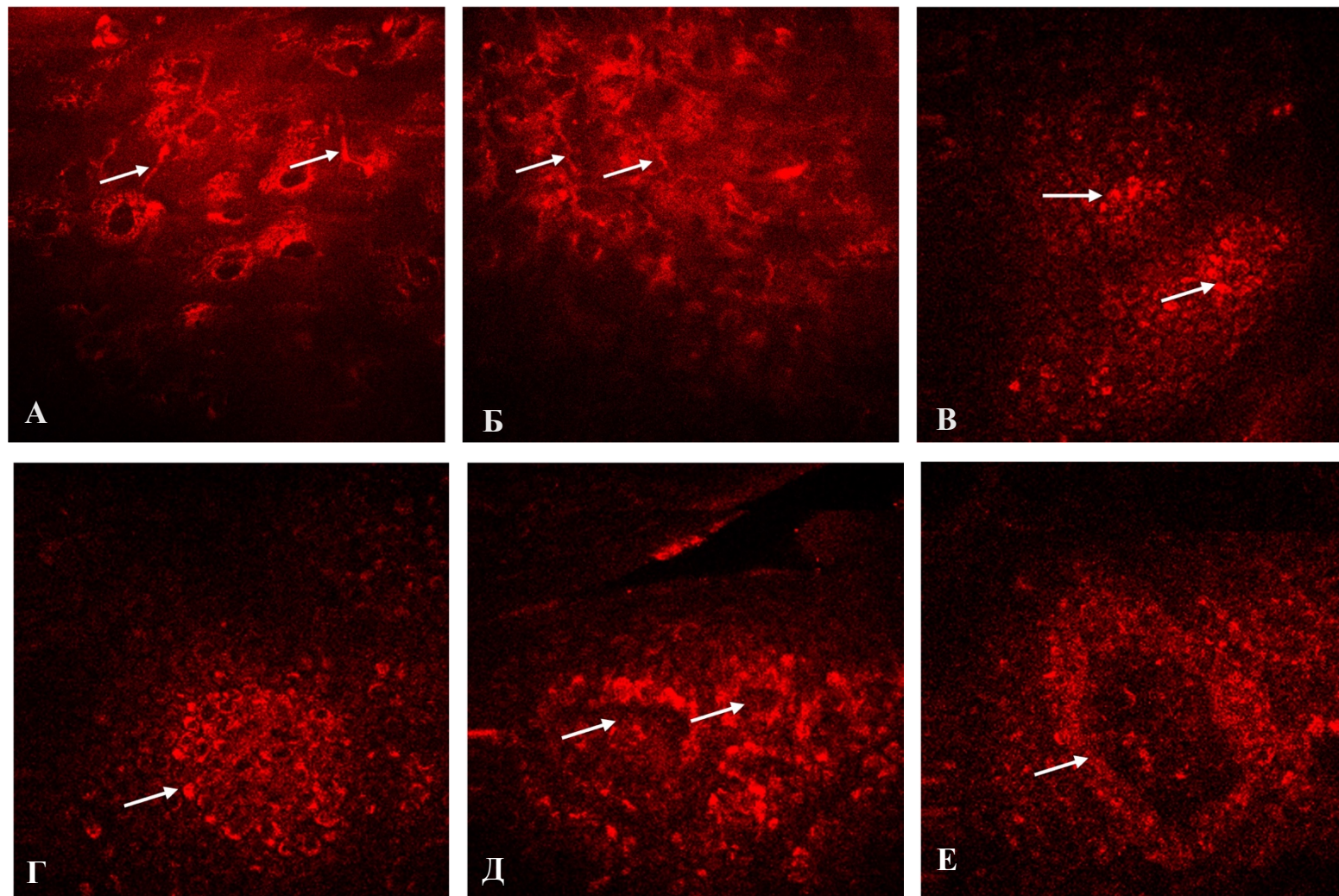


Рисунок 40 – МФТ-признаки злокачественных плоских пигментированных новообразований кожи. МФТ-изображения полиморфных клеточных структур (А), дендритных структур (Б), педжетоидных клеточных структур (В), гнезд (Г), неоконтуренных дермальных сосочков (Д) и отсутствие дермальных сосочков (Е). Масштабная шкала 100 мкм. На МФТ-изображениях автофлуоресценция клеточных структур представлена красным цветом, сигнал ГВГ от коллагена – зеленым

3.4. Результаты анализа частоты встречаемости мультифотонных признаков, чувствительности, специфичности, диагностической точности метода мультифотонной флюоресцентной томографии и согласованности экспертов при оценке мультифотонных изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Для оценки экспертами МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи были использованы МФТ-признаки, включающий этот комплекс МФТ-критериев, представленных на Рисунке 41.

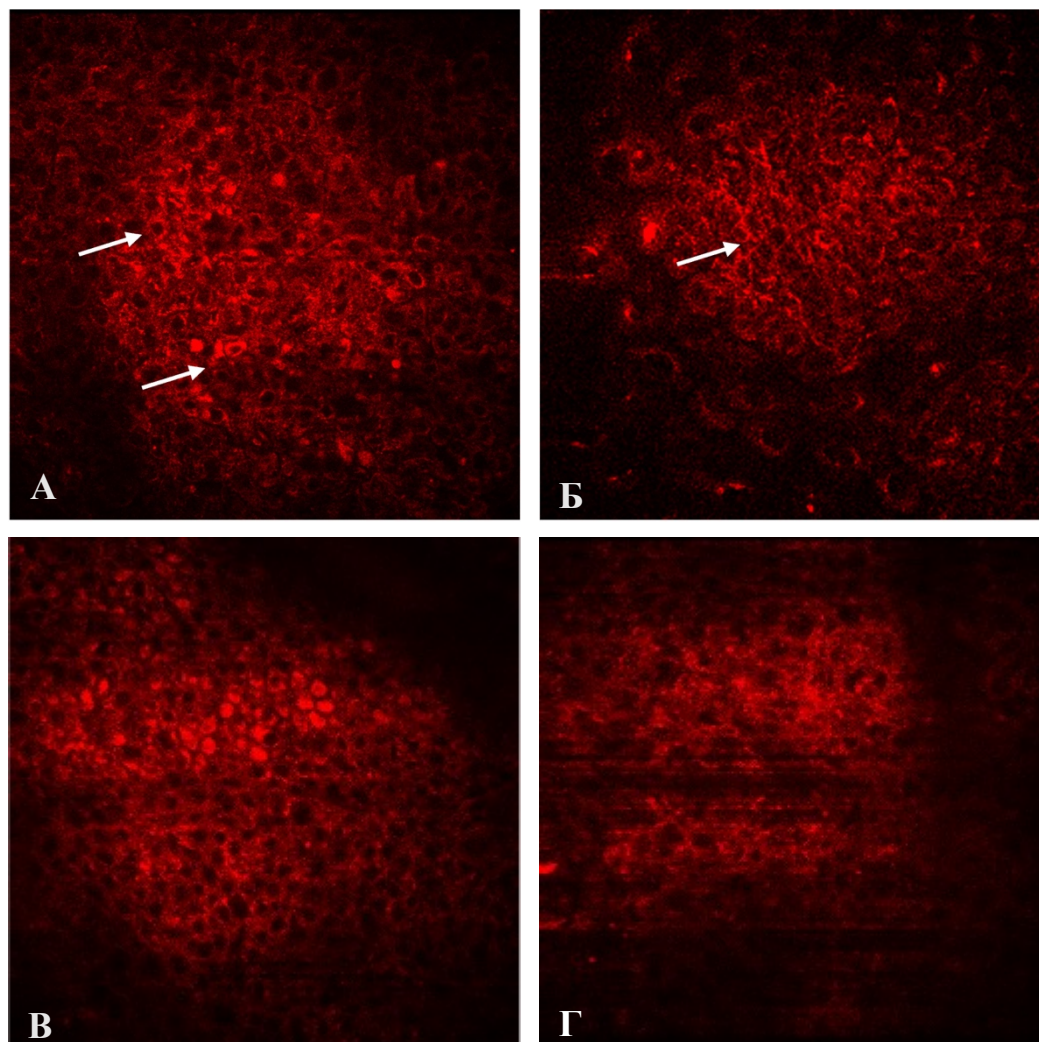


Рисунок 41 – МФТ-признаки: полиморфные клеточные структуры (А), дендритные клеточные структуры (Б), педжетоидные клеточные структуры (В), отсутствие сосочков (Г)

В результате оценки МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи статистически чаще эксперты идентифицировали комплекс МФТ-признаков при злокачественных меланоцитарных новообразованиях кожи ($p=0,0471$) (Таблица 130).

Таблица 130 – 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, $p<0,05$					

При сравнении ответов экспертов в оценке МФТ-признаков в группе злокачественных меланоцитарных новообразований между меланомой *in situ* и инвазивными формами было установлено, что для злокачественного лентиго статистически значимо чаще встречаются МФТ-структуры в пределах эпидермиса ($p=0,2108$), а для инвазивных форм меланомы – МФТ-структуры в пределах дермо-эпидермальной границы ($p=0,0002$) (Таблица 131).

Эксперты, оценивая МФТ-изображения всех плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, отметили, что среди комплекса МФТ-признаков статистически значимо и различимо между собой преобладали все МФТ-структуры в пределах эпидермиса и признак отсутствия дермальных сосочков из группы МФТ-структур дермо-эпидермальной границы ($p<0,05$) (Таблица 132).

Таблица 131 – 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				

Таблица 132 – 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							

3.4.1. Выявление статистически значимых мультифотонных признаков, встречающихся при отдельных нозологических группах плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи на основании ответов экспертов

В результате анализа МФТ-признаков, встречающихся при отдельных нозологиях плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи максимальное общее значение ответов экспертов встречалось в группе злокачественных меланоцитарных новообразований – 43,52% (Таблица 130). Внутри группы злокачественных меланоцитарных новообразований кожи головы и шеи статистически чаще МФТ-признаки встречались при инвазивных формах меланомы, по сравнению со злокачественным лентиго ($p=0,0471$).

Статистически чаще при инвазивных формах меланомы идентифицировались дендритные и педжетоидные клеточные структуры и отсутствие дермальных сосочков по сравнению с всеми МФТ-признаками ($p<0,05$). Однако, статистических различий во встречаемости этих признаков в ответах экспертов установлено не было. Менее 10% ответов экспертов касались полиморфных клеточных структур, гнезд клеточных структур и неоконтуренных дермальных сосочков, статистических различий при этом не было (Таблица 133).

Таблица 133 – Количество ответов экспертов при оценке МФТ-изображений кожи злокачественных меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи (лентиго меланома, поверхностно распространяющаяся меланома)

МФТ-признаки	Злокачественные меланоцитарные (инвазивные формы меланомы)	
	Абс. зн.	%
полиморфные клеточные структуры	23	7,09
дендритные клеточные структуры	76	23,46
педжетоидные клеточные структуры	82	25,31
гнезда клеточных структур	21	6,48
неоконтуренные дермальные сосочки	24	7,41
отсутствие дермальных сосочков	98	30,25
ВСЕГО	324	100
статистически значимо, $p<0,05$		

При анализе МФТ-изображений меланомы *in situ*, или злокачественного лентиго, в ответах экспертов статистически чаще между собой встречались дендритные и педжетоидные клеточные структуры, однако, различий между ними установлено не было ($p=0,75$). Статистических различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по остальным МФТ-признакам обнаружено не было (Таблица 134).

Таблица 134 – Количество ответов экспертов при оценке МФТ-изображений кожи злокачественных меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи (меланома *in situ*, или злокачественное лентиго)

МФТ-признаки	Злокачественные меланоцитарные (меланома <i>in situ</i>)	
	Абс. зн.	%
полиморфные клеточные структуры	12	5,63
дендритные клеточные структуры	64	30,05
педжетоидные клеточные структуры	71	33,33
гнезда клеточных структур	19	8,92
неоконтуренные дермальные сосочки	23	10,79
отсутствие дермальных сосочков	24	11,28
ВСЕГО	213	100
статистически значимо, $p<0,05$		

В результате анализа ответов экспертов статистически чаще при злокачественных меланоцитарных новообразованиях кожи идентифицировались полиморфные клеточные структуры (Таблица 135). От 10 до 15%, что статистически незначимо, встречались на МФТ-изображениях остальные МФТ-признаки.

При доброкачественных меланоцитарных новообразованиях кожи статистически чаще эксперты обнаруживали дендритные клеточные структуры ($p<0,05$). Редко, менее 15% и в равном соотношении, экспертами в этой группе идентифицировались другие МФТ-признаки: полиморфные и педжетоидные клеточные структуры и все МФТ-признаки дермо-эпидермальной границы (Таблица 136).

Таблица 135 – Количество ответов экспертов при оценке МФТ-изображений кожи злокачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Злокачественные немеланоцитарные	
	Абс. зн.	%
полиморфные клеточные структуры	87	30,31
дендритные клеточные структуры	37	12,9
педжетоидные клеточные структуры	46	16,03
гнезда клеточных структур	36	12,54
неоконтуренные дермальные сосочки	42	14,63
отсутствие дермальных сосочков	39	13,59
ВСЕГО	287	100
статистически значимо, $p < 0,05$		

Таблица 136 – Количество ответов экспертов при оценке МФТ-изображений кожи доброкачественных меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Доброкачественные меланоцитарные	
	Абс. зн.	%
полиморфные клеточные структуры	25	10,82
дендритные клеточные структуры	98	42,42
педжетоидные клеточные структуры	19	8,23
гнезда клеточных структур	27	11,69
неоконтуренные дермальные сосочки	29	12,55
отсутствие дермальных сосочков	33	14,29
ВСЕГО	231	100
статистически значимо, $p < 0,05$		

Доброкачественные меланоцитарные новообразования кожи головы и шеи характеризуются МФТ-признаками в 14,51%. Статистически значимых различий между абсолютными значениями количества ответов экспертов по МФТ-признакам обнаружено не было ($p > 0,05$).

Большее количество ответов экспертов при анализе МФТ-изображений доброкачественных немеланоцитарных новообразований кожи головы и шеи отмечалось при идентификации МФТ-структур в пределах эпидермиса и в 32,4% МФТ-структур дермо-эпидермальной границы (Таблица 137).

Таблица 137 – Количество ответов экспертов при оценке МФТ-изображений кожи доброкачественных немеланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Доброкачественные немеланоцитарные	
	Абс. зн.	%
полиморфные клеточные структуры	36	20,11
дендритные клеточные структуры	43	24,02
педжетоидные клеточные структуры	42	23,46
гнезда клеточных структур	13	7,27
неоконтуренные дермальные сосочки	22	12,29
отсутствие дермальных сосочков	23	12,85
ВСЕГО	179	100
статистически значимо, $p < 0,05$		

В результате оценки ответов экспертов при использовании ими МФТ-признаков в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи было установлено, что каждая исследуемая группа нозологий характеризовались своим набором МФТ-признаков. В ответах экспертов статистически чаще при инвазивных формах меланомы были отмечены дендритные клеточные структуры, педжетоидные клеточные структуры и отсутствие дермальных сосочков, при меланоме *in situ*, или злокачественном лентиго – дендритные и педжетоидные клеточные структуры, при злокачественных меланоцитарных – полиморфные клеточные структуры, при доброкачественных меланоцитарных – дендритные клеточные структуры. Для группы доброкачественных немеланоцитарных характерных МФТ-признаков установлено не было.

В результате анализа частоты встречаемости отдельных МФТ-признаков при сравнении всех нозологий плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи на основании ответов экспертов максимальное общее значение ответов экспертов встречалось при идентификации МФТ-структур в пределах эпидермиса – 761 (61,7%). Из них в 41,8% ответов экспертов отмечались дендритные клеточные структуры (Таблица 138). Статистически чаще дендритные клеточные структуры были отмечены экспертами в случаях меланоцитарных новообразований кожи, как злокачественных, так и доброкачественных ($p < 0,05$).

При сравнении количества ответов экспертов в группах доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи этот МФТ-признак статистически чаще встречался при доброкачественных ($p=0,0003$). При этом статистических различий между меланомой *in situ* и инвазивными формами меланомы статистический различий установлено не было ($p=0,63$). В немеланоцитарных новообразованиях кожи дендритные клеточные структуры в ответах экспертов встречались реже – в 25,2% (Таблица 138).

Таблица 138 – Количество ответов экспертов при идентификации МФТ-признака «дендритные клеточные структуры» в оценке МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Дендритные клеточные структуры	
	Абс. зн.	%
Доброкачественные меланоцитарные	98	30,8
Доброкачественные немеланоцитарные	43	13,5
Злокачественные меланоцитарные (меланома <i>in situ</i>)	64	20,1
Злокачественные меланоцитарные (инвазивные формы меланомы)	76	23,9
Злокачественные немеланоцитарные	37	11,7
ВСЕГО	318	100
статистически значимо, $p<0,05$		

Педжетоидные клеточные структуры из всех МФТ-структур эпидермиса встречались в ответах экспертов в 34,2% (Таблица 139). Статистически чаще педжетоидные клеточные структуры были отмечены экспертами в случаях злокачественных меланоцитарных новообразований кожи по сравнению с группой доброкачественных меланоцитарных и немеланоцитарных ($p=0,0026$) и злокачественных немеланоцитарных ($p=0,031$). При этом статистических различий между меланомой *in situ* и инвазивными формами меланомы статистический различий установлено не было ($p=0,72$). В доброкачественных меланоцитарных новообразованиях кожи педжетоидные клеточные структуры в ответах экспертов встречались редко – в 7,3% (Таблица 139).

Таблица 139 – Количество ответов экспертов при идентификации МФТ-признака «педжетоидные клеточные структуры» в оценке МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Педжетоидные клеточные структуры	
	Абс. зн.	%
Доброкачественные меланоцитарные	19	7,3
Доброкачественные немеланоцитарные	42	16,2
Злокачественные меланоцитарные (меланома <i>in situ</i>)	71	27,3
Злокачественные меланоцитарные (инвазивные формы меланомы)	82	31,5
Злокачественные немеланоцитарные	46	17,7
ВСЕГО	260	100
статистически значимо, $p < 0,05$		

Полиморфные клеточные структуры из всех МФТ-структур эпидермиса встречались в ответах экспертов в 24,1% (Таблица 140). Статистически чаще полиморфные клеточные структуры были отмечены экспертами в случаях злокачественных немеланоцитарных новообразований кожи, по сравнению с другими группами нозологий ($p < 0,05$). Статистических различий в ответах экспертов по идентификации полиморфных клеточных структур между злокачественными и доброкачественными меланоцитарными, доброкачественными меланоцитарными и немеланоцитарными не было ($p = 0,83$ и $0,64$ соответственно) (Таблица 140).

Таблица 140 – Количество ответов экспертов при идентификации МФТ-признака «полиморфные клеточные структуры» в оценке МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Полиморфные клеточные структуры	
	Абс. зн.	%
Доброкачественные меланоцитарные	25	13,6
Доброкачественные немеланоцитарные	36	19,7
Злокачественные меланоцитарные (меланома <i>in situ</i>)	12	6,6
Злокачественные меланоцитарные (инвазивные формы меланомы)	23	12,6
Злокачественные немеланоцитарные	87	47,5
ВСЕГО	183	100
статистически значимо, $p < 0,05$		

В результате анализа частоты встречаемости отдельных МФТ-признаков при сравнении всех нозологий плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи на основании ответов экспертов в 473 (38,3%) встречались МФТ-структуры в пределах дермо-эпидермальной границы. Из них в 45,8% ответов экспертов отмечался МФТ-признак «отсутствие дермальных сосочков» (Таблица 141). Статистически чаще отсутствие дермальных сосочков было отмечено экспертами в случаях инвазивных форм меланом по сравнению с другими группами нозологий ($p < 0,05$). Статистических различий в ответах экспертов по идентификации этого МФТ-признака между другими группами доброкачественных и злокачественных меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи установлено не было ($p < 0,05$) (Таблица 141).

Таблица 141 – Количество ответов экспертов при идентификации МФТ-признака «отсутствие дермальных сосочков» в оценке МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Отсутствие дермальных сосочков	
	Абс. зн.	%
Доброкачественные меланоцитарные	33	15,2
Доброкачественные немеланоцитарные	23	10,6
Злокачественные меланоцитарные (меланома <i>in situ</i>)	24	11,1
Злокачественные меланоцитарные (инвазивные формы меланомы)	98	45,2
Злокачественные немеланоцитарные	39	17,9
ВСЕГО	217	100
статистически значимо, $p < 0,05$		

Гнезда клеточных структур из всех МФТ-структур дермо-эпидермальной границы встречались в ответах экспертов в 24,5% (Таблица 142). Чаще, в 31,0% ответов экспертов, гнезда клеточных структур встречались при злокачественных немеланоцитарных новообразованиях и в минимальном количестве ответов (11,2%) – при доброкачественных немеланоцитарных. Однако, статистических различий между исследуемыми группами нозологий установлено не было ($p < 0,05$).

Таблица 142 – Количество ответов экспертов при идентификации МФТ-признака «гнезда клеточных структур» в оценке МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Гнезда клеточных структур	
	Абс. зн.	%
Доброкачественные меланоцитарные	27	23,3
Доброкачественные немеланоцитарные	13	11,2
Злокачественные меланоцитарные (меланома <i>in situ</i>)	19	16,4
Злокачественные меланоцитарные (инвазивные формы меланомы)	21	18,1
Злокачественные немеланоцитарные	36	31,0
ВСЕГО	116	100
статистически значимо, $p < 0,05$		

Неоконтуренные дермальные сосочки из всех МФТ-структур дермо-эпидермальной границы встречались в ответах экспертов в 29,5%. В аналогичном соотношении, как и гнезда клеточных структур, в максимальном количестве ответов экспертов (30,1%) неоконтуренные дермальные сосочки встречались при злокачественных немеланоцитарных новообразованиях, и в минимальном количестве ответов (15,7%) – при доброкачественных немеланоцитарных. Однако, статистических различий между исследуемыми группами нозологий установлено не было ($p < 0,05$) (Таблица 143).

Таблица 143 – Количество ответов экспертов при идентификации МФТ-признака «неоконтуренные дермальные сосочки» в оценке МФТ-изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи

МФТ-признаки	Неоконтуренные дермальные сосочки	
	Абс. зн.	%
Доброкачественные меланоцитарные	29	20,7
Доброкачественные немеланоцитарные	22	15,7
Злокачественные меланоцитарные (меланома <i>in situ</i>)	23	16,4
Злокачественные меланоцитарные (инвазивные формы меланомы)	24	17,1
Злокачественные немеланоцитарные	42	30,1
ВСЕГО	140	100
статистически значимо, $p < 0,05$		

Итоговые сводные результаты по проведенному статистическому анализу ответов экспертов по идентификации МФТ-признаков представлены в Таблице 144.

Из Таблицы 144 следует, что для плоских пигментированных новообразований кожи характерен специфический набор МФТ-признаков: дендритные клеточные структуры, полиморфные клеточные структуры, педжетоидные клеточные структуры, отсутствие дермальных сосочков (Рисунок 42).

Таблица 144 – Количество ответов экспертов при оценке дерматоскопических изображений плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи с использованием алгоритма признаков

МФТ-признаки	ДМелНК	ДНемелНК	ЗМелНК		ЗНемелНК	ВСЕГО
	Пл/Невус	АК/АЛ/СК/ЛК	ЗЛ	ЛМ/ПРМ	ББ/БКРК	
МФТ-структуры в пределах эпидермиса						
Полиморфные клеточные структуры	25	36	12	23	87	183
Дендритные клеточные структуры	98	43	64	76	37	318
Педжетоидные клеточные структуры	19	42	71	82	46	260
МФТ-структуры в пределах дермо-эпидермальной границы						
Гнезда	27	13	19	21	36	116
Неоконтуренные дермальные сосочки	29	22	23	24	42	140
Отсутствие дермальных сосочков	33	23	24	98	39	217
ВСЕГО	231	179	213	324	287	1234
	статистически значимое различие МФТ-признаков в пределах одной нозологической группы, $p < 0,05$					
	статистически значимое различие МФТ-признаков между нозологическими группами, $p < 0,05$					
	статистически значимое различие дерматоскопических признаков в пределах одной нозологической единицы, $p < 0,05$, и статистически значимое различие дерматоскопических признаков между нозологическими единицами, $p < 0,05$					

Примечание: ДМелНК – доброкачественные меланоцитарные новообразования кожи; ДНемелНК – доброкачественные немеланоцитарные новообразования кожи; ЗМелНК – злокачественные меланоцитарные новообразования кожи; ЗНемелНК – злокачественные немеланоцитарные новообразования кожи; БКРК – базальноклеточный рак кожи

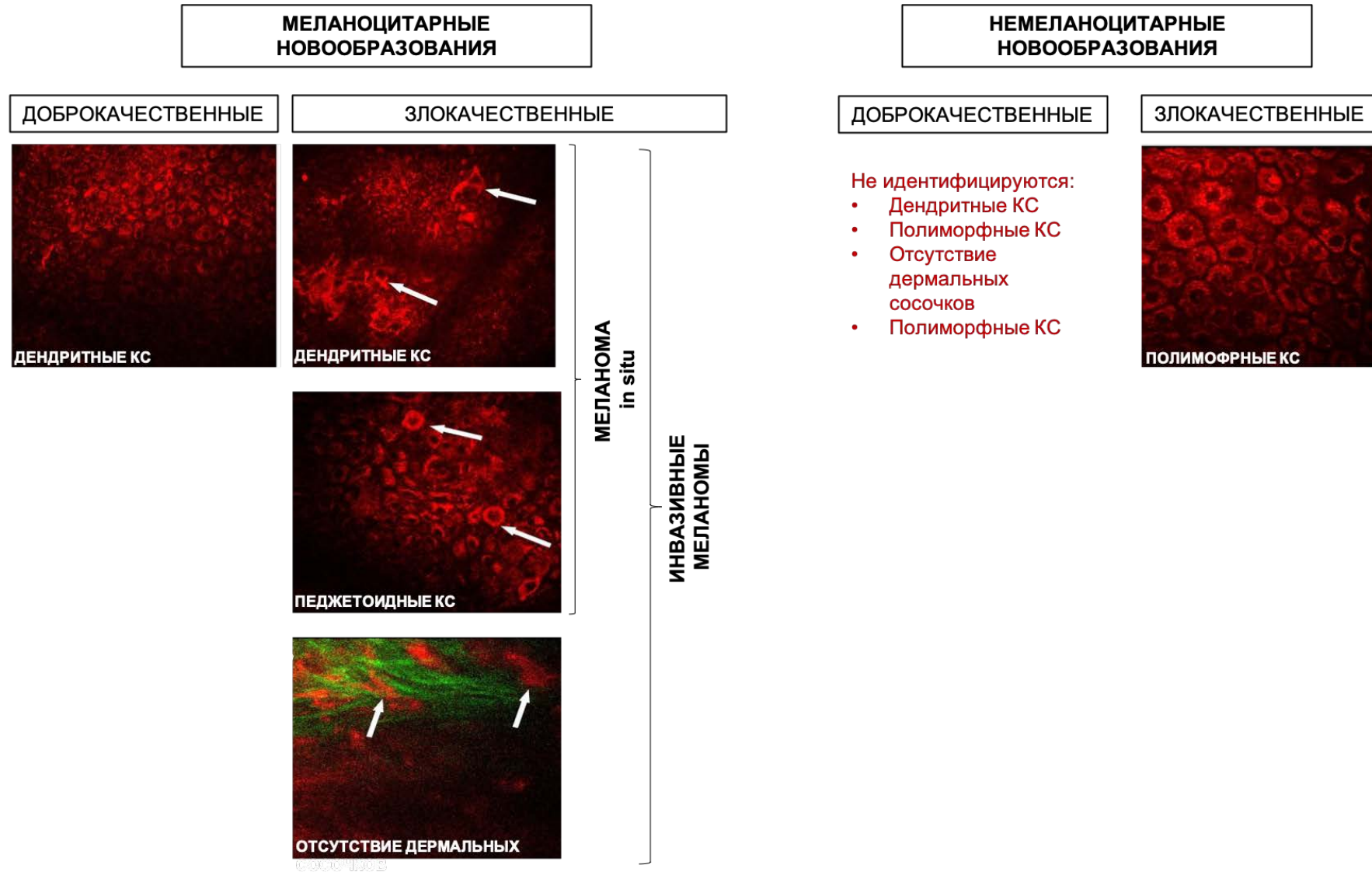


Рисунок 42 – МФТ-изображения признаков плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Таким образом, статистически значимо 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.

При сопоставлении ответов экспертов с результатами патоморфологического исследования была составлена статистическая матрица (Таблица 145).

Таблица 145 – Показатели оценки информативности метода МФТ исследования в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

ЗНО	Положительный тест	Отрицательный тест
+	ИПР	ЛОР
	250	30
-	ЛПР	ИОР
	31	99

В результате 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 экспертов по индексу Каппа составила 0,81 (существенное соответствие).

3.5. Дифференциально-диагностический алгоритм при плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи использованием дерматоскопического исследования и мультифотонной томографии

Выявленные в результате проспективного этапа исследования дерматоскопические и МФТ-признаки были включены в алгоритм диагностики плоских пигментированных новообразованиях кожи головы и шеи с использованием неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ) (Рисунок 43).

Дифференциально-диагностический алгоритм включает три этапа исследования:

- объективный осмотр;
- дерматоскопическое исследование;
- МФТ-исследование.

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 146).

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

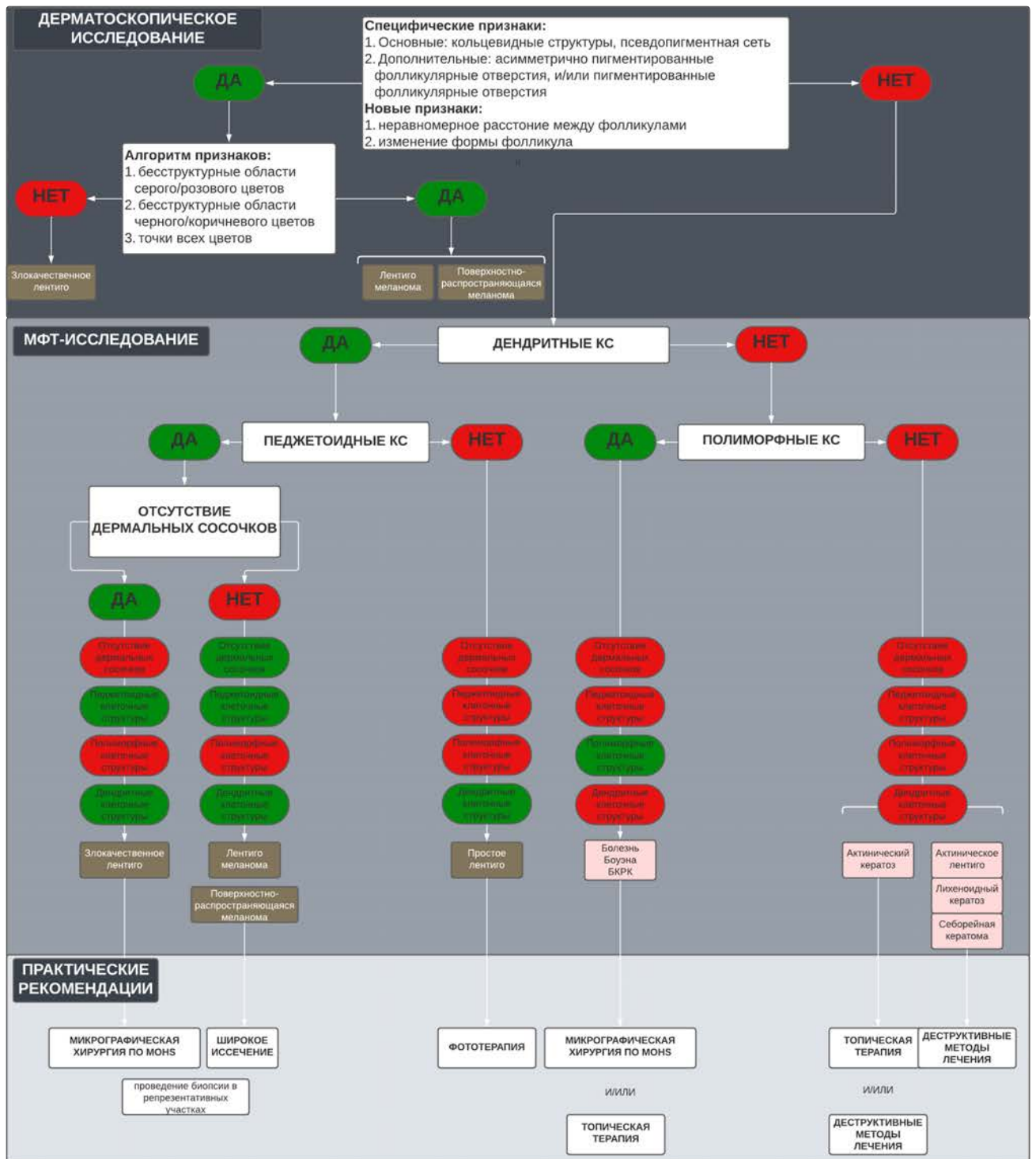


Рисунок 43 – Алгоритм диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи

Таблица 146 – 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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс обоснованных биопсий может рассчитываться как для всех злокачественных новообразований кожи, так и отдельно для определенных нозологий, например, только для меланомы [107]. 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 [46].

Ранее сообщалось, что индекс обоснованных биопсий широко варьирует в зависимости от опыта и специальности врача, клинических условий его работы, степени онконастороженности, навыков владения дерматоскопией [159]. 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 [1, 2, 3, 8, 10, 113]. 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 [11, 15, 144, 231]. 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) [82, 164, 206, 213]. В 2014 году М. Valu 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 [92].

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 проведенные исследования с использованием дермоскопического исследования, МФТ и оптической когерентной ангиографии продемонстрировали высокую диагностическую точность [25, 137, 161, 162]. 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. В силу, субъективных ограничений метода ОКТ и трудоемкости интерпретации ОКТ-изображений необходимой диагностической точности достигнуто не было [7, 18]. В настоящем исследовании комплекс неинвазивных методов исследования (МФТ, дерматоскопия) позволяет выявить уникальные характеристики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, что повышает эффективность диагностики ранних форм

меланомы и помогает 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, и 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

(меланома *in situ*) – педжетоидные клеточные структуры, для инвазивных (лентиго меланома, поверхностно распространяющаяся меланома) – 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 меланом (лентиго меланома и поверхностно распространяющаяся меланома) 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.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК – актинический кератоз

АЛ – актиническое лентиго

ББ – болезнь Боуэна, или плоскоклеточный рак *in situ*

БКРК – базальноклеточный рак кожи

ГВГ – генерация второй гармоники

ДИ – доверительный интервал

ДМелНК – доброкачественные меланоцитарные новообразования кожи

ДНемелНК – доброкачественные немеланоцитарные новообразования кожи

ДС – дендритные структуры

ЗЛ – злокачественное лентиго

ЗМелНК – злокачественные меланоцитарные новообразования кожи

ЗНемелНК – злокачественные немеланоцитарные новообразования кожи

ЗНО – злокачественное новообразование

ИОБ – индекс обоснованных биопсий

ИОД – исследование одномоментного дизайна

ИОР – истинно отрицательные результаты

ИПР – истинно положительные результаты

КЛМ – конфокальная лазерная микроскопия

ЛК – лишеноидный кератоз

ЛМ – лентиго меланомы

ЛОР – ложно отрицательные результаты

ЛПР – ложно положительные результаты

МИ – мультифотонный индекс

МФТ – мультифотонная флуоресцентная томография

НМРК – немеланомный рак кожи

НК – новообразования кожи

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПатМел – патоморфологически подтвержденная меланома кожи

ПдКС – педжетоидные клеточные структуры

ПКРК – плоскоклеточный рак кожи

ПКС – полиморфные клеточные структуры

ПЛ – простое лентиго

ПРМ – поверхностно распространяющаяся меланома

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СИАскопия – SIAscopy, Spectrophotometric intracutaneous analysis

СК – себорейный кератоз

УНК – удаленные новообразования кожи

FDA – Food and Drug Administration

FN – ложно отрицательный

FP – ложно положительный

HD-ОКТ (high definition) – оптическая когерентная томография с высоким разрешением

HG – high grade dysplasia

LG – low grade dysplasia

M – среднее значение

Max – максимум

Me – медиана

Min – минимум

MIS – меланома *in situ*

NNB – Number Needed to Biopsy

NNE – Number Needed to Excise

NNS – Number Needed to Screen

NNT – Number Needed to Treat

Q1 – Lower Quartile

Q3 – Upper Quartile

SD – стандартное отклонение

TN – истинно отрицательный

TP – истинно положительный

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Гаранина, О.Е. Оптическая когерентная томография: влияние меланина на параметры изображения кожи, возможности в прижизненной диагностике и дифференциальной диагностике меланоцитарных невусов и меланомы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Гаранина Оксана Евгеньевна; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России. – Нижний Новгород, 2013. – 192 с.
5. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: [в 3 т.] / [Л.А. Голдсмит и др.]; под общ. ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова; науч. ред. пер. В.П. Адаскевич, Д.В. Романов ; пер. с англ. А.В. Миченко [и др.]. – Изд. 2-е, испр., перераб. и доп. – Москва: Изд-во Панфилова, 2015-. – Т. 2. – 2016. – С. 1146–2335. – ISBN: 978-5-91839-061-0. – Текст: непосредственный.

6. 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.
7. 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.
8. Елагин, В.В. Оптические признаки злокачественных меланоцитарных новообразований: дис. ... канд. биол. наук: 1.5.2. Биофизика / Елагин Вадим Вячеславович; ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского». – Нижний Новгород, 2022. – 128 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 274 с. – ISBN: 978-5-85502-290-2. – Текст: непосредственный.
10. 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 И.Л. // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 29. – № 1. – С. 62–71.
11. 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.
12. 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.

13. 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. Евсева // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 18. – С. 48–52.

14. 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.

15. 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.

16. Незахина, М.С. Возможности оптической когерентной томографии в прижизненном исследовании морфологии ногтевого аппарата в норе и при патологических состояниях: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Незахина Мария Сергеевна; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России. – Нижний Новгород, 2013. – 198 с.

17. 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. Незахина, Л.В. Демидов // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 102–120.

18. Оптическая когерентная томография в диагностике меланоцитарных невусов / О.Е. Гаранина, Г.А. Петрова, Н.Ю. Орлинская, О.Е. Ильинская, К.С. Петрова, М.С. Незахина // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 40–47.

19. Оценка хирургической активности врачей при ведении детей с новообразованиями кожи / М.С. Незнахина, О.Е. Гаранина, И.А. Клеменова, М.В. Чувашева, И.Л. Шлилко // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20. – № 3–2. – С. 180–184.
20. Патент на изобретение № 2814539, Российская Федерация, С1, МПК G61Н 50/00; G06Т 7/00; G06N 3/02. Система диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований кожи / И.Л. Шлилко, 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.
21. Патент на изобретение № 2817636, Российская Федерация, С1, МПК А61В 8/08; G61Н 50/00; G06Т 7/00* G06N 3/02. Способ автоматизированной дистанционной диагностики новообразования кожи / И.Л. Шлилко, 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.
22. Петрова, К.С. Прижизненная оценка сосудистого русла кожи методом оптической когерентной томографии: дис. ... док. мед. наук: 3.1.23 Дерматовенерология / Петрова Ксения Сергеевна; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». – Москва, 2022. – 309 с.
23. 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. Шлилко // Клиническая дерматология и венерология. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 181–192.

24. 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.
25. 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.
26. Соколова, А.В. Разработка комплексной программы скрининга, мониторинга и дифференциальной диагностики пигментированных новообразований кожи на основе неинвазивных методов исследования: дис. ... док. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни; 14.01.12 – Онкология / Соколова Анна Викторовна; ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – Екатеринбург, 2018. – 220 с.
27. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 254 с. – ISBN: 978-5-85502-283-4. – Текст: непосредственный.
- 28.
29. 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition / C.L. Heike, K. Upson, E. Stuhau, S.M. Weinberg // Head Face Med. – 2010. – Vol. 6. – Art. 18.
30. A comparative study of melanocytic nevi classification with dermoscopy and high-frequency ultrasound / Y.K. Wang, Y.J. Gao, J. Liu [et al.] // Skin Res Technol. – 2022. – Vol. 28. – № 2. – P. 265–273.
31. ABCD rule of dermoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma / W. Stolz, A.B. Coggnetta, L. Pillet [et al.] // Eur J Dermatol. – 1994. – Vol. 4. – № 7. – P. 521–527.

32. Accuracy of Dermoscopic Criteria for the Diagnosis of Melanoma In Situ / A. Lallas, C. Longo, M. Manfredini [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2018. – Vol. 154. – № 4. – P. 414–419.
33. Advances in the in Vivo Raman Spectroscopy of Malignant Skin Tumors Using Portable Instrumentation / N. Kourkoumelis, I. Balatsoukas, V. Moulia [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16. – № 7. – P. 14554–14570.
34. An integrated clinical-dermoscopic risk scoring system for the differentiation between early melanoma and atypical nevi: the iDScore / L. Tognetti, G. Cevenini, E. Moscarella [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32. – № 12. – P. 2162–2170.
35. Analytical Characteristics of a Noninvasive Gene Expression Assay for Pigmented Skin Lesions / Z. Yao, T. Allen, M. Oakley [et al.] // *Assay Drug Dev Technol.* – 2016. – Vol. 14. – № 6. – P. 355–363.
36. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics / K.A. Cronin, S. Scott, A.U. Firth [et al.] // *Cancer.* – 2022. – Vol. 128. – № 24. – P. 4251–4284.
37. Artificial Intelligence and Its Effect on Dermatologists' Accuracy in Dermoscopic Melanoma Image Classification: Web-Based Survey Study / R.C. Maron, J.S. Utikal, A. Hekler [et al.] // *J Med Internet Res.* – 2020. – Vol. 22. – № 9. – Art. e18091.
38. Atypical Spitz Nevus: Dermoscopic, Confocal Microscopic and Histopathological Correlation / R.B. Mendes, C. Scharf, E.V. Di Brizzi [et al.] // *Dermatol Pract Concept.* – 2022. – Vol. 12. – № 4. – Art. e2022172.
39. Automatic segmentation of skin cells in multiphoton data using multi-stage merging / P. Prinke, J. Haueisen, S. Klee [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – Art. 14534.
40. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention / M.C. Cameron, E. Lee, B.P. Hibler [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – Vol. 80. – № 2. – P. 8321–339.
41. Berk-Krauss, J. Mole Mapping for Management of Pigmented Skin Lesions / J. Berk-Krauss, D. Polsky, J.A. Stein // *Dermatol Clin.* – 2017. – Vol. 35. – № 4. – P. 439–445.

42. Bezugly, A. The use of high frequency skin ultrasound in non-melanoma skin cancer / A. Bezugly, A. Rembielak // *J Contemp Brachytherapy*. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 483–491.
43. Bichromatic tetraphasic full-field optical coherence microscopy / R.R. Iyer, M. Žurauskas, Y. Rao [et al.] // *J Biomed Opt*. – 2024. – Vol. 29. – Suppl. 2. – Art. S22704.
44. Blum, A. Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions / A. Blum, G. Rassner, C. Garbe // *J Am Acad Dermatol*. – 2003. – Vol. 48. – № 5. – P. 672–678.
45. Bunnell, A.M. Classification and Staging of Melanoma in the Head and Neck / A.M. Bunnell, S.M. Nedrud, R.P. Fernandes // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. – 2022. – Vol. 34. – № 2. – P. 221–234.
46. Cancer statistics, 2023 / R.L. Siegel, K.D. Miller, N.S. Wagle, A. Jemal // *CA Cancer J Clin*. – 2023. – Vol. 73. – № 1. – P. 17–48.
47. CASH algorithm for dermoscopy revisited / J.S. Henning, J.A. Stein, J. Yeung [et al.] // *Arch Dermatol*. – 2008. – Vol. 144. – № 4. – P. 554–555.
48. CASH algorithm versus 3-point checklist and its modified version in evaluation of melanocytic pigmented skin lesions: The 4-point checklist / N. di Meo, G. Stinco, S. Bonin [et al.] // *J Dermatol*. – 2016. – Vol. 43. – № 6. – P. 682–685.
49. Chen, Q. Incidence trends of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in the United States from 2000 to 2019 / Q. Chen, M. Zheng, C. Ling // *Int J Dermatol*. – 2024. – Vol. 63. – № 5. – P. 647–654.
50. Chi, C.C. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy for early diagnosis of amelanotic/hypomelanotic melanoma: still a long way to go? / C.C. Chi // *Br J Dermatol*. – 2020. – Vol. 183. – № 2. – Art. 197.
51. Clinical optical coherence tomography combined with multiphoton tomography of patients with skin diseases / K. König, M. Speicher, R. Bückle [et al.] // *J Biophotonics*. – 2009. – Vol. 2. – № 6–7. – P. 389–397.
52. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multi-centre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety

/ J. Malvehy, A. Hauschild, C. Curiel-Lewandrowski [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 171. – № 5. – P. 1099–1107.

53. Clinical, dermoscopic and histological assessment of melanocytic lesions: a comparative study of the accuracy of the diagnostic methods / E. Kalloniati, D. Cavouras, K.M. Plachouri [et al.] // *Hippokratia.* – 2021. – Vol. 25. – № 4. – P. 156–161.

54. Combined ultrasound and photoacoustic C-mode imaging system for skin lesion assessment / A.F. Kukk, F. Scheling, R. Panzer [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13. – № 1. – Art. 17947.

55. Combined Use of Dermoscopy, Reflectance Confocal Microscopy and Ex-Vivo Gene Expression Profiling to Detect a Micro-Melanoma Less Than 1 mm in Diameter / A. Witkowski, J. Ludzik, J. Chung [et al.] // *Dermatol Pract Concept.* – 2023. – Vol. 13. – № 1. – Art. e2023055.

56. Comparative Analysis of Diagnostic Techniques for Melanoma Detection: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy Studies and Meta-Analysis / A. Blundo, A. Cignoni, T. Banfi, G. Ciuti // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – Art. 637069.

57. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions / C. Dolianitis, J. Kelly, R. Wolfe, P. Simpson // *Arch Dermatol.* – 2005. – Vol. 141. – № 8. – P. 1008–1014.

58. Comparison of diagnostic and management sensitivity to melanoma between dermatologists and MelaFind: a pilot study / R. Wells, D. Gutkiewicz-Krusin, E. Veledar [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2012. – Vol. 148. – № 9. – P. 1083–1084.

59. Comparison of morphologic criteria for actinic keratosis and squamous cell carcinoma using in vivo multiphoton tomography / M. Klemp, M.C. Meinke, M. Weinigel [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2016. – Vol. 25. – № 3. – P. 218–222.

60. Comparison of Sonographic Characteristics Between Superficial Basal Cell Carcinoma and Non-Superficial Basal Cell Carcinomas / J.F. Liang, P.P. Luo, Y. Zhang [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2023. – Vol. 42. – № 7. – P. 1549–1556.

61. Computer-aided clinical image analysis for non-invasive assessment of tumor thickness in cutaneous melanoma / M. Papadakis, A. Paschos, A. Manios [et al.] // *BMC Res Notes*. – 2021. – Vol. 14. – № 1. – Art. 232.
62. Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults / L. Ferrante di Ruffano, Y. Takwoingi, J. Dinnes [et al.]; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 12. – № 12. – CD013186.
63. Congdon, N.M. A systematic review of the frequency of features of the seven-point checklist in proven cutaneous melanoma: The importance of change / N.M. Congdon, C.M. Davis // *Skin Health Dis*. – 2023. – Vol. 3. – № 6. – Art. e295.
64. Contrast-enhanced optical coherence tomography for melanoma detection: An in vitro study / E. Jalilian, Q. Xu, L. Horton [et al.] // *J Biophotonics*. – 2020. – Vol. 13. – № 5. – Art. e201960097.
65. Cukras, A.R. On the comparison of diagnosis and management of melanoma between dermatologists and MelaFind / A.R. Cukras // *JAMA Dermatol*. – 2013. – Vol. 149. – № 5. – P. 622–623.
66. Current State of Skin Cancer Prevention: A Systematic Review / C. Alonso-Belmonte, T. Montero-Vilchez, S. Arias-Santiago, A. Buendía-Eisman // *Actas Dermosifiliogr*. – 2022. – Vol. 113. – № 8. – P. 781–791.
67. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* / W.H. Ward, J.M. Farma JM, editors. – Brisbane, Australia: Codon Publications, 2017. – ISBN: 978-0-9944381-4-0. – Текст: непосредственный.
68. Darwin, M.E. Optical Methods for Non-Invasive Determination of Skin Penetration: Current Trends, Advances, Possibilities, Prospects, and Translation into In Vivo Human Studies / M.E. Darwin // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15. – № 9. – Art. 2272.
69. Dellatorre, G. Wide area digital dermoscopy / G. Dellatorre, G.A. Gadens // *J Am Acad Dermatol*. – 2019. – Vol. 80. – № 6. – Art. e153.
70. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions-evolution of lentigo maligna diagnostic criteria / M. Costa-Silva, A. Calistru, A.M. Barros [et al.] // *Dermatol Pract Concept*. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. 198–203.

71. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: Diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna / B.N. Akay, P. Kocyigit, A.O. Heper, C. Erdem // *Br J Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. – № 6. – P. 1212–1217.
72. Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions: Recent Advances, Updates, and Revisions / P. Weber, P. Tschandl, C. Sinz, H. Kittler // *Curr Treat Options Oncol.* – 2020. – Vol. 19. – № 11. – Art. 56.
73. Dermoscopic features associated with 3-GEP PLA: LINC00518, PRAME, and TERT expression in suspicious pigmented lesions / J. Ludzik, A.L. Becker, E. Latour [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2023. – Vol. 29. – № 4. – Art. e13323.
74. Dermoscopic predictors of melanoma in small diameter melanocytic lesions (mini-melanoma): a retrospective multicentric study of 269 cases / G. Nazzaro, C.A. Maronese, G. Casazza [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2023. – Vol. 62. – № 8. – P. 1040–1049.
75. Dermoscopy for malignant and benign skin tumors : Indication and standardized terminology / A. Blum, J. Kreuzsch, W. Stolz [et al.] // *Hautarzt.* – 2017. – Vol. 68. – № 8. – P. 653–673.
76. Dermoscopy of lentiginous melanomas and equivocal benign pigmented macules of the scalp: a case-control multicentric study / A. Regio Pereira, S. Hirata, P. Pietkiewicz [et al.] // *Dermatology.* – 2024. – Vol. 240. – № 1. – P. 132–141.
77. Dermoscopy, Reflectance Confocal Microscopy and Optical Coherence Tomography Features of Acne: A Systematic Review / A. Alma, A. Sticchi, C. Chello [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11. – № 7. – Art. 1783.
78. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults / J. Dinnes, J.J. Deeks, N. Chuchu [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12. – № 12. – CD011902.
79. Design of Bio-Impedance Electrode Topologies for Specific Depth Sensing in Skin Layer / M. Park, K. Eom, M.H. Jung [et al.] // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 3961–3964.
80. Diagnosis and management of facial pigmented macules / A. Lallas, G. Argenziano, E. Moscarella [et al.] // *Clin Dermatol.* – 2014. – Vol. 32. – № 1. – P. 94–100.

81. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016 / C. Garbe, K. Peris, A. Hauschild [et al.]; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Eur J Cancer*. – 2016. – Vol. 63. – P. 201–217.
82. Diagnosis of BCC by multiphoton laser tomography / S. Seidenari, F. Arginelli, S. Bassoli [et al.] // *Skin Res Technol*. – 2013. – Vol. 19. – № 1. – P. e297–304.
83. Diagnostic Accuracy and Cost Savings Associated with Dermoscopy: An Economic Study / O. Shir-Az, D.S. Yaacobi, A. Berl [et al.] // *Semin Plast Surg*. – 2022. – Vol. 36. – № 2. – P. 101–106.
84. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of reflectance confocal microscopy for diagnosis of skin cancers in an Asian population-a cohort study / H.M. Cheng, H.Y. Chia, S.H. Neo [et al.] // *Arch Dermatol Res*. – 2024. – Vol. 316. – № 6. – Art. 218.
85. Diagnostic accuracy of dermoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions / C. Rosendahl, P. Tschandl, A. Cameron, H. Kittler // *J Am Acad Dermatol*. – 2011. – Vol. 64. – № 6. – P. 1068–1073.
86. Diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for pigmented skin lesions presenting dermoscopic features of cutaneous melanoma / K. Podolec, M. Pirowska, G. Dyduch, A. Wojas-Pelc // *Postepy Dermatol Alergol*. – 2020. – Vol. 37. – № 4. – P. 531–534.
87. Diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy using VivaScope for detecting and monitoring skin lesions: a systematic review / S.J. Edwards, G. Osei-Assibey, R. Patalay [et al.] // *Clin Exp Dermatol*. – 2017. – Vol. 42. – № 3. – P. 266–275.
88. Diagnostic Accuracy of Skin Cancer by Family Physicians / S. Trejić, H.J.G. Peters, S.F.K. Lubeek, F.A. van de Laar // *J Am Board Fam Med*. – 2021. – Vol. 34. – № 5. – P. 984–990.
89. Diagnostic performance of augmented intelligence with 2D and 3D total body photography and convolutional neural networks in a high-risk population for melanoma under real-world conditions: A new era of skin cancer screening? / S.E. Cerminara, P. Cheng, L. Kostner [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2023. – Vol. 190. – Art. 112954.

90. Diagnostic performance of the MelaFind device in a real-life clinical setting / C. Fink, C. Jaeger, K. Jaeger, H.A. Haenssle // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2017. – Vol. 15. – № 4. – P. 414–419.
91. Digital skin imaging applications, part I: Assessment of image acquisition technique features / M.D. Sun, J. Kentley, B.W. Wilson [et al.]; ISIC Technique Working Group // *Skin Res Technol.* – 2022. – Vol. 28. – № 4. – P. 623–632.
92. Distinguishing between benign and malignant melanocytic nevi by in vivo multiphoton microscopy / M. Balu, K.M. Kelly, C.B. Zachary [et al.] // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74. – № 10. – P. 2688–2697.
93. Distinguishing melanocytic nevi from melanomas using static and dynamic infrared thermal imaging / C. Magalhaes, R. Vardasca, M. Rebelo [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – Vol. 33. – № 9. – P. 1700–1705.
94. Dynamic Optical Coherence Tomography of Blood Vessels in Cutaneous Melanoma- Correlation with Histology, Immunohistochemistry and Dermoscopy / S. Schuh, E.C. Sattler, A. Rubeck [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15. – № 17. – Art. 4222.
95. Dynamic thermal imaging on actinic keratosis patients: A preliminary study / Y.S. Baek, J. Kim, J.Y. Song [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2019. – Vol. 25. – № 2. – P. 211–216.
96. E-referrals and teledermatology grading for melanoma: a successful model of care / M. Sunderland, R. Teague, K. Gale [et al.] // *Australas J Dermatol.* – 2020. – Vol. 61. – № 2. – P. 147–151.
97. Early Melanoma Detection in Primary Care: Clinical Recognition of Melanoma is Not Enough, One Must Also Learn the Basics / E. Harkemanne, N. Goublomme, K. Sawadogo, I. Tromme // *J Cancer Educ.* – 2022. – Vol. 37. – № 4. – P. 898–904.
98. Eddy, K. Decoding Melanoma Development and Progression: Identification of Therapeutic Vulnerabilities / K. Eddy, R. Shah, S. Chen // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 10. – Art. 626129.
99. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: randomised controlled trial / F.M. Walter, H.C. Morris, E. Humphrys [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – Art. e4110.

100. Electrical impedance spectroscopy and the diagnostic accuracy for malignant melanoma / P. Aberg, U. Birgersson, P. Elsner [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2011. – Vol. 20. – № 8. – P. 648–652.
101. Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma / P. Mohr, U. Birgersson, C. Berking [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2013. – Vol. 19. – № 2. – P. 75–83.
102. Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: Applications and limitations / S.L. Schneider, I. Kohli, I.H. Hamzavi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – Vol. 80. – № 4. – P. 1121–1131.
103. Enhanced medical diagnosis for dOCTors: a perspective of optical coherence tomography / R. Leitgeb, F. Placzek, E. Rank [et al.] // *J Biomed Opt.* – 2021. – Vol. 26. – № 10. – Art. 100601.
104. Estimating the cost of skin cancer detection by dermatology providers in a large health care system / M. Matsumoto, A. Secrest, A. Anderson [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2018. – Vol. 78. – № 4. – P. 701–709.e1.
105. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022 / C. Garbe, T. Amaral, K. Peris [et al.]; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Eur J Cancer.* – 2020. – Vol. 19. – № 6. – P. 810–818.
106. Evaluation of the efficacy of 3D total-body photography with sequential digital dermoscopy in a high-risk melanoma cohort: protocol for a randomised controlled trial / C.A. Primiero, A.M. McInerney-Leo, B. Betz-Stablein [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9. – № 11. – Art. e032969.
107. Evaluation of the Number-Needed-to-Biopsy Metric for the Diagnosis of Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis / K.C. Nelson, S.M. Swetter, K. Saboda [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2019. – Vol. 155. – № 10. – P. 1167–1174.

108. Ex vivo confocal laser scanning microscopy: A diagnostic technique for easy real-time evaluation of benign and malignant skin tumours / G. Vladimirova, C. Ruini, F. Kapp [et al.] // *J Biophotonics*. – 2022. – Vol. 15. – № 6. – Art. e202100372.
109. Exploring Small-Diameter Melanomas: A Retrospective Study on Clinical and Dermoscopic Features / M.F.V. Hunziker, B.M.Z. Abdalla, F.V. Brandão [et al.] // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13. – № 9. – Art. 1907.
110. Extrafacial Lentigo Maligna: A Report on 14 Cases and a Review of the Literature / L. Martínez-Leboráns, J. Garcías-Ladaria, V. Oliver-Martínez, V. Alegre de Miquel // *Actas Dermosifiliogr*. – 2016. – Vol. 107. – № 8. – P. e57–63.
111. Factors leading to the biopsy of 1547 pigmented lesions at Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, in 2005 / T.F. Soares, S.D. Laman, J.A. Yiannias [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2009. – Vol. 48. – № 10. – P. 1053–1056.
112. Falk, L. Flat pigmented facial lesions / L. Falk, B. Coras-Stepanek, W. Stolz // *Hautarzt*. – 2020. – Vol. 71. – № 9. – P. 724–728.
113. Flat-pigmented facial lesions without highly specific melanocytic dermoscopy features: the role of dermoscopic globules and dots in differential diagnosis with corresponding reflectance confocal microscopy substrates / S. Guida, F. Farnetani, B. De Pace [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2020. – Vol. 34. – № 3. – P. e153–e156.
114. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features / S.W. Menzies, C. Ingvar, K.A. Crotty, W.H. McCarthy // *Arch Dermatol*. – 1996. – Vol. 132. – № 10. – P. 1178–1182.
115. Gorman, M. A Left-Sided Prevalence of Lentigo Maligna: A UK Based Observational Study and Review of the Evidence / M. Gorman, A. Hart, B. Mathew // *Dermatol Res Pract*. – 2015. – Vol. 2015. – Art. 310270.
116. Gouda, G. Pigmented Macules on the Head and Neck: A Systematic Review of Dermoscopy Features / G. Gouda, J. Pyne, T. Dicker // *Dermatol Pract Concept*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – Art. e2022194.

117. Graf, B.W. Multimodal In Vivo Skin Imaging with Integrated Optical Coherence and Multiphoton Microscopy / B.W. Graf, S.A. Boppart // *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* – 2012. – Vol. 18. – № 4. – P. 1280–1286.
118. Grant-Kels, J.M. JAAD Game Changers: "Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy" / J.M. Grant-Kels // *J Am Acad Dermatol.* – 2024.
119. Handheld reflectance confocal microscopy to aid in the management of complex facial lentigo maligna / B.P. Hibler, O. Yélamos, M. Cordova [et al.] // *Cutis.* – 2017. – Vol. 99. – № 5. – P. 346–352.
120. Haniffa, M.A. The use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma in the setting of a melanoma screening clinic / M.A. Haniffa, J.J. Lloyd, C.M. Lawrence // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 156. – № 6. – P. 1350–1352.
121. Hemminki, K. Socioeconomic factors in cancer in Sweden / K. Hemminki, H. Zhang, K. Czene // *Int J Cancer.* – 2003. – Vol. 105. – № 5. – P. 629–700.
122. Herman, C. The role of dynamic infrared imaging in melanoma diagnosis / C. Herman // *Expert Rev Dermatol.* – 2013. – Vol. 8. – № 2. – P. 177–184.
123. High-frequency ultrasound accuracy in preoperative cutaneous melanoma assessment: A meta-analysis / G.E. Sellyn, A.A. Lopez, S. Ghosh [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2024. – doi: 10.1111/jdv.20179.
124. High-frequency ultrasound for diagnosing skin cancer in adults / J. Dinnes, J. Bamber, N. Chuchu [et al.]; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12. – № 12. – CD013188.
125. High-Frequency Ultrasound in Diagnosis and Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer in the Head and Neck Region / T. Tamas, C. Dinu, L.M. Lenghel [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13. – № 5. – Art. 1002.
126. High-resolution imaging of basal cell carcinoma: a comparison between multiphoton microscopy with fluorescence lifetime imaging and reflectance confocal microscopy / M. Manfredini, F. Arginelli, C. Dunsby [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2013. – Vol. 19. – № 1. – P. e433–443.

127. Histopathologic correlation of high-risk MelaFind™ lesions: a 3-year experience from a high-risk pigmented lesion clinic / V. Shrivastava, P. Bailin, J. Elliott [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2019. – Vol. 58. – № 5. – P. 569–576.
128. Human-AI interaction in skin cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis / I. Krakowski, J. Kim, Z.R. Cai [et al.] // *NPJ Digit Med.* – 2024. – Vol. 7. – № 1. – Art. 78.
129. Hurwitz, R.M. Atypical or typical pagetoid cell: a subtle clue to differentiate a melanoma from a melanocytic nevus / R.M. Hurwitz // *Dermatol Pract Concept.* – 2013. – Vol. 3. – № 2. – P. 9–11.
130. Hyperspectral and multispectral image processing for gross-level tumor detection in skin lesions: a systematic review / E. Aloupogianni, M. Ishikawa, N. Kobayashi, T. Obi // *J Biomed Opt.* – 2022. – Vol. 27. – № 6. – Art. 060901.
131. Hyperspectral Imaging for Non-invasive Diagnostics of Melanocytic Lesions / J. Paoli, I. Pölönen, M. Salmivuori [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2022. – Vol. 102. – Art. adv00815.
132. Hyperspectral imaging in automated digital dermoscopy screening for melanoma / A.M. Hosking, B.J. Coakley, D. Chang [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2019. – Vol. 51. – № 3. – P. 214–222.
133. Impact on clinical practice of a non-invasive gene expression melanoma rule-out test: 12-month follow-up of negative test results and utility data from a large US registry study / L.K. Ferris, D.S. Rigel, D.M. Siegel [et al.] // *Dermatol Online J.* – 2019. – Vol. 25. – № 5. – Art. 13030/qt61w6h7mn.
134. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermoscopy / R. Schiffner, J. Schiffner-Rohe, T. Vogt [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2000. – Vol. 42. – № 1, Pt. 1. – P. 25–32.
135. In vivo detection of basal cell carcinoma: comparison of a reflectance confocal microscope and a multiphoton tomograph / M. Ulrich, M. Klemp, M.E. Darvin [et al.] // *J Biomed Opt.* – 2013. – Vol. 18. – № 6. – P. 61229.
136. In vivo examination of lentigo maligna and malignant melanoma in situ, lentigo maligna type by near-infrared reflectance confocal microscopy: comparison of in vivo

- confocal images with histologic sections / Z.S. Tannous, M.C. Mihm, T.J. Flotte, S. González // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – Vol. 46. – № 2. – P. 260–263.
137. In vivo multimodal optical imaging of dermoscopic equivocal melanocytic skin lesions / V. Elagin, E. Gubarkova, O. Garanina, D. Davydova, N. Orlinskaya, L. Matveev, I. Klemenova, I. Shlivko, M. Shirmanova, E. Zagaynova // *Scientific reports.* – 2021. – Vol. 11.—№ 1. – Art. 1405.
138. In Vivo Multiphoton Microscopy of Basal Cell Carcinoma / M. Balu, C.B. Zachary, R.M. Harris [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2015. – Vol. 151. – № 10. – P. 1068–1074.
139. In vivo multiphoton-microscopy of picosecond-laser-induced optical breakdown in human skin / M. Balu, G. Lentsch, D.Z. Korta [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2017. – Vol. 49. – № 6. – P. 555–562.
140. Incidence of in Situ vs Invasive Melanoma: Testing the "Obligate Precursor" Hypothesis / C.M. Olsen, N. Pandeya, P.S. Rosenberg, D.C. Whiteman // *J Natl Cancer Inst.* – 2022. – Vol. 114. – № 10. – P. 1364–1370.
141. Ji-Xu, A. Establishing the use of total body photography among UK dermatologists / A. Ji-Xu, J. Dinnes, R.N. Martin // *Clin Exp Dermatol.* – 2022. – Vol. 47. – № 1. – P. 182–184.
142. Khan, R. Ultrasound features of high-risk basal cell carcinoma: a systematic review / R. Khan, A. Ahmed, A. Khachemoune // *Arch Dermatol Res.* – 2024. – Vol. 316. – Art. 210.
143. Kittler, H. Biologic Gray Zone of Melanocytic Tumors, Fiction or Reality? / H. Kittler // *Dermatol Pract Concept.* – 2024. – Vol. 14. – № 2. – Art. e2024148.
144. Kittler, H. Dermatoscopic-pathological correlation of melanocytic skin lesions / H. Kittler // *Hautarzt.* – 2018. – Vol. 69. – № 7. – P. 528–535.
145. König, K. Review: Clinical in vivo multiphoton FLIM tomography / K. König // *Methods Appl Fluoresc.* – 2020. – Vol. 8. – № 3. – Art. 034002.
146. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in patients younger than 50 years: a multicentre international clinical-dermoscopic study / C. Longo, A. Sticchi, A. Curti [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2024. – Vol. 49. – № 2. – P. 128–134.

147. Lentigo Maligna Treatment-An Update / L. Ungureanu, A.F. Vasilovici, I.I. Trufin [et al.] // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13. – № 9. – Art. 2527.
148. Lentigo maligna: a comprehensive review on diagnosis and treatment / E. Carmona-Rocha, L. Rusiñol, C. García-Melendo [et al.] // *Ital J Dermatol Venerol.* – 2024. – Vol. 159. – № 4. – P. 390–411.
149. Lentigo maligna: a review / D. Karponis, I.A. Stratigos, J. Joshy [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2024. – Vol. 49. – № 3. – P. 218–225.
150. Line-field confocal optical coherence tomography in melanocytic and non-melanocytic skin tumors / M. Suppa, G. Palmisano, L. Tognetti [et al.] // *Ital J Dermatol Venerol.* – 2023. – Vol. 158. – № 3. – P. 180–189.
151. Magalhaes, C. Recent use of medical infrared thermography in skin neoplasms / C. Magalhaes, R. Vardasca, J. Mendes // *Skin Res Technol.* – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 587–591.
152. Malignant Cutaneous Melanoma: Updates in PET Imaging / R. Laudicella, L. Baratto, F. Minutoli [et al.] // *Curr Radiopharm.* – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 14–23.
153. Melanin Stacking Differences in Pigmented and Non-Pigmented Melanomas: Quantitative Differentiation between Pigmented and Non-Pigmented Melanomas Based on Light-Scattering Properties / F.H. Silver, T. Deshmukh, H. Nadiminti, I. Tan // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13. – № 4. – Art. 1004.
154. Melanoma and Nevi Subtype Histopathological Characterization with Optical Coherence Tomography / C.L. Saratxaga, A. Asumendi, J. Gardeazabal [et al.] // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13. – № 3. – Art. 625.
155. Melanoma clinicopathological groups characterized and compared with dermoscopy and reflectance confocal microscopy / C. Faldetta, S. Kaleci, J. Chester [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2024. – Vol. 90. – № 2. – P. 309–318.
156. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features / H.W. Higgins 2nd, K.C. Lee, A. Galan, D.J. Leffell // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 73. – № 2. – P. 181–190.

157. Menzies, S. Multiple primary melanoma: a single centre retrospective review / S. Menzies, R. Barry, P. Ormond // *Melanoma Res.* – 2017. – Vol. 27. – № 6. – P. 638–640.
158. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society / G. Salerni, T. Terán, S. Puig [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – № 7. – P. 805–814.
159. Meta-analysis of number needed to treat for diagnosis of melanoma by clinical setting / A.J. Petty, B. Ackerson, R. Garza [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 82. – № 5. – P. 1158–1165.
160. Multicenter prospective blinded melanoma detection study with a handheld elastic scattering spectroscopy device / R.I. Hartman, N. Trepanowski, M.S. Chang [et al.] // *JAAD Int.* – 2023. – Vol. 15. – P. 24–31.
161. Multimodal optical imaging for in vivo discrimination of equivocal melanocytic skin lesions / V. Elagin, E. Gubarkova, O. Garanina, N. Orlinskaya, 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.
162. Multiphoton imaging and OCT MA for diagnosis of human melanocytic lesions / E.V. Zagaynova, V. Elagin, E.V. Gubarkova, O.E. Garanina, N.Yu. Orlinskaya, 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.
163. Multiphoton imaging of melanoma 3D models with plasmonic nanocapsules / P. Zamora-Perez, C. Xiao, M. Sanles-Sobrido [et al.] // *Acta Biomater.* – 2022. – Vol. 142. – P. 308–319.
164. Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of melanoma: morphologic features and quantitative data for sensitive and specific non-invasive diagnostics / S. Seidenari, F. Arginelli, C. Dunsby [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – № 7. – Art. e70682.

165. Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of basal cell carcinoma: morphologic features for non-invasive diagnostics / S. Seidenari, F. Arginelli, C. Dunsby [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2012. – Vol. 21. – № 11. – P. 831–836.
166. Multiphoton multispectral fluorescence lifetime tomography for the evaluation of basal cell carcinomas / R. Patalay, C. Talbot, Y. Alexandrov [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – № 9. – Art. e34460.
167. New Technologies in Diagnosis and Prognosis of Melanocytic Lesions / O. Marushchak, R. Yakubov, R. Yakubov, G. Goldenberg // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2023. – Vol. 16. – № 2. – P. 44–49.
168. Non-invasive 3D imaging of human melanocytic lesions by combined ultrasound and photoacoustic tomography: a pilot study / A.F. Kukk, F. Scheling, R. Panzer [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14. – № 1. – Art. 2768.
169. Non-invasive evaluation of dermal elastosis by in vivo multiphoton tomography with autofluorescence lifetime measurements / M.J. Koehler, A. Preller, P. Elsner [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2012. – Vol. 21. – № 1. – P. 48–51.
170. Non-Invasive Gene Expression Testing to Rule Out Melanoma / J.K. Rivers, M.R. Copley, R. Svoboda, D.S. Rigel // *Skin Therapy Lett.* – 2018. – Vol. 23. – № 5. – P. 1–4.
171. Noninvasive Analysis of High-Risk Driver Mutations and Gene Expression Profiles in Primary Cutaneous Melanoma / L.K. Ferris, R.L. Moy, P. Gerami [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2019. – Vol. 139. – № 5. – P. 1127–1134.
172. Number needed to biopsy ratio and diagnostic accuracy for melanoma detection / M.A. Marchetti, A. Yu, J. Nanda [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 83. – № 3. – P. 780–787.
173. Number of skin biopsies needed per malignancy: Comparing the use of skin biopsies among dermatologists and nondermatologist clinicians / A. Privalle, T. Havighurst, K. Kim [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 82. – № 1. – P. 110–116.
174. Oh, B.H. Skin Imaging Using Ultrasound Imaging, Optical Coherence Tomography, Confocal Microscopy, and Two-Photon Microscopy in Cutaneous

- Oncology / B.H. Oh, K.H. Kim, K.Y. Chung // *Front Med (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 6. – Art. 274.
175. Ollmar, S. Nevisense: improving the accuracy of diagnosing melanoma / S. Ollmar, S. Grant // *Melanoma Manag.* – 2016. – Vol. 3. – № 2. – P. 93–96.
176. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults / L. Ferrante di Ruffano, J. Dinnes, J.J. Deeks [et al.]; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12. – № 12. – CD013189.
177. Optical coherence tomography for the diagnosis of malignant skin tumors: a meta-analysis / Y.Q. Xiong, Y. Mo, Y.Q. Wen [et al.] // *J Biomed Opt.* – 2018. – Vol. 23. – № 2. – P. 1–10.
178. Optical coherence tomography imaging of melanoma skin cancer / A. Rajabi-Estarabadi, J.M. Bittar, C. Zheng [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2019. – Vol. 34. – № 2. – P. 411–420.
179. Optical coherence tomography of the human skin / J. Welzel, E. Lankenau, R. Birngruber, R. Engelhardt // *J Am Acad Dermatol.* – 1997. – Vol. 37. – № 6. – P. 958–963.
180. Owida, H.A. Developments and Clinical Applications of Noninvasive Optical Technologies for Skin Cancer Diagnosis / H.A. Owida // *J Skin Cancer.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. 9218847.
181. Pagliarello, C. Obtaining Glare-free Total Body Photography Using a Simple Polarized Flash Modification / C. Pagliarello, C.R. Girardelli // *Acta Derm Venereol.* – 2020. – Vol. 100. – № 18. – Art. adv00333.
182. Pehamberger, H. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions / H. Pehamberger, A. Steiner, K. Wolff // *J Am Acad Dermatol.* – 1987. – Vol. 17. – № 4. – P. 571–583.
183. Perifollicular linear projections: A dermatoscopic criterion for the diagnosis of lentigo maligna on the face / C. Navarrete-Dechent, N. Jaimes, S.W. Dusza [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2024. – Vol. 90. – № 1. – P. 52–57.

184. Phenotypic and Dermoscopic Patterns of Familial Melanocytic Lesions: A Pilot Study in a Third-Level Center / G. Rocuzzo, S. Giordano, T. Granato [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15. – № 15. – Art. 3772.
185. Photoprotection conferred by low level summer sunlight exposures against pro-inflammatory UVR insult / S.J. Felton, B.B. Shin, R.E.B. Watson [et al.] // *Photochem Photobiol Sci*. – 2020. – Vol. 19. – № 6. – P. 810–818.
186. Płocka, M. High-frequency ultrasound in the diagnosis and treatment of skin neoplasms / M. Płocka, R. Czajkowski // *Postepy Dermatol Alergol*. – 2023. – Vol. 40. – № 2. – P. 204–207.
187. Possible histopathologic correlates of dermoscopic features in pigmented melanocytic lesions identified by means of optical coherence tomography / V. de Giorgi, M. Stante, D. Massi [et al.] // *Exp Dermatol*. – 2005. – Vol. 14. – № 1. – P. 56–59.
188. Prediction of melanoma metastasis using dermatoscopy deep features. An international multicenter cohort study / K. Lallas, P. Spyridonos, H. Kittler [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2024. – Art. ljae281.
189. Primary Cutaneous Melanoma-Management in 2024 / A.J. Dixon, M. Sladden, C.C. Zouboulis [et al.] // *J Clin Med*. – 2024. – Vol. 13. – № 6. – Art. 1607.
190. Quantitative active super-resolution thermal imaging: The melanoma case study / M. Marini, M. Bouzin, R. Scodellaro [et al.] // *Biomol Concepts*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 242–255.
191. Real-time high-resolution millimeter-wave imaging for in-vivo skin cancer diagnosis / A. Mirbeik, R. Ashinoff, T. Jong [et al.] // *Sci Rep*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – Art. 4971.
192. Real-time in vivo cancer diagnosis using Raman spectroscopy / W. Wang, J. Zhao, M. Short, H. Zeng // *J Biophotonics*. – 2015. – Vol. 8. – № 7. – P. 527–545.
193. Real-time Raman spectroscopy for automatic in vivo skin cancer detection: an independent validation / J. Zhao, H. Lui, S. Kalia, H. Zeng // *Anal Bioanal Chem*. – 2015. – Vol. 407. – № 27. – P. 8373–8379.
194. Real-time Raman spectroscopy for in vivo skin cancer diagnosis / H. Lui, J. Zhao, D. McLean, H. Zeng // *Cancer Res*. – 2012. – Vol. 72. – № 10. – P. 2491–2500.

195. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions / L.K. Ferris, P. Gerami, M.K. Skelsey [et al.] // *Melanoma Res.* – 2018. – Vol. 28. – № 5. – P. 478–482.
196. Reflectance confocal microscopy - Consensus terminology glossary in Brazilian Portuguese for normal skin, melanocytic and non-melanocytic lesions / J.C.T. Braga, C.B. Barcaui, A.M. Pinheiro [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2024. – Vol. 99. – № 1. – P. 100–110.
197. Reflectance confocal microscopy analysis of equivocal melanocytic lesions with severe regression / M. Agozzino, A. Ferrari, C. Cota [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2018. – Vol. 24. – № 1. – P. 9–15.
198. Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis / C. Pezzini, S. Kaleci, J. Chester [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34. – № 10. – P. 2268–2279.
199. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults / J. Dinnes, J.J. Deeks, D. Saleh [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12. – № 12. – CD013190.
200. Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults / J. Dinnes, J.J. Deeks, N. Chuchu [et al.]; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12. – № 12. – CD013191.
201. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of pigmented macules of the face: differential diagnosis and margin definition / F. Farnetani, M. Manfredini, J. Chester [et al.] // *Photochem Photobiol Sci.* – 2019. – Vol. 18. – № 5. – P. 963–969.
202. Research Techniques Made Simple: Emerging Imaging Technologies for Noninvasive Optical Biopsy of Human Skin / G. Lentsch, E.G. Baugh, B. Lee [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2022. – Vol. 142. – № 5. – P. 1243–1252.e1.
203. Retrospective evaluation of the performance of the electrical impedance spectroscopy system Nevisense in detecting keratinocyte cancers / C. Liebich, M.L. von Bruehl, I. Schubert [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2021. – Vol. 27. – № 5. – P. 723–729.

204. Role of In Vivo Reflectance Confocal Microscopy in the Analysis of Melanocytic Lesions / E.D. Serban, F. Farnetani, G. Pellacani, M.M. Constantin // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2018. – Vol. 26. – № 1. – P. 64–67.
205. Screening for Skin Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force / N.B. Henrikson, I. Ivlev, P.R. Blasi [et al.] // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2023. – Report No.: 22-05297-EF-1.
206. Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma / E. Dimitrow, M. Ziemer, M.J. Koehler [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – № 7. – P. 1752–1758.
207. Seven-point checklist of dermoscopy revisited / G. Argenziano, C. Catricalà, M. Ardigo [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2011. – Vol. 164. – № 4. – P. 785–790.
208. Skin Cancer Detection Using Infrared Thermography: Measurement Setup, Procedure and Equipment / J. Verstockt, S. Verspeek, F. Thiessen [et al.] // *Sensors (Basel).* – 2022. – Vol. 22. – № 9. – Art. 3327.
209. Skin cancer detection using non-invasive techniques / V. Narayanamurthy, P. Padmapriya, A. Noorasafirin [et al.] // *RSC Adv.* – 2018. – Vol. 8. – № 49. – P. 28095–28130.
210. Skin cancer risk self-assessment using AI as a mass screening tool / A.O. Ukharov, I.L. Shlivko, I.A. Klemenova, O.E. Garanina, K.A. Uskova, A.M. Mironycheva, Y.L. Stepanova // *Informatics in Medicine Unlocked.* – 2023. – Vol. 38. – Art. 101223
211. Skin cancer screening using total body photography and digital dermoscopy: A pilot study among Florida firefighters / R. Fayne, M. Forouzandeh, V. De Bedout [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2022. – Vol. 86. – № 3. – P. 700–703.
212. Somatic mutations in facial skin from countries of contrasting skin cancer risk / C. King, J.C. Fowler, I. Abnizova [et al.] // *Nat Genet.* – 2023. – Vol. 55. – № 9. – P. 1440–1447.
213. Spectral fluorescence lifetime detection and selective melanin imaging by multiphoton laser tomography for melanoma diagnosis / E. Dimitrow, I. Riemann, A. Ehlers [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2009. – Vol. 18. – № 6. – P. 509–515.

214. Spitz naevi and melanomas with similar dermoscopic patterns: can confocal microscopy differentiate? / S. Guida, G. Pellacani, A.M. Cesinaro [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2016. – Vol. 174. – № 3. – P. 610–616.
215. Spitz nevus and melanoma: evaluation with dermoscopy and reflectance confocal microscopy / A. Pogorzelska-Antkowiak, M. Slowinska, E. Farinazzo [et al.] // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2023. – Vol. 40. – № 3. – P. 427–431.
216. Star, P. Lentigo Maligna, Macules of the Face, and Lesions on Sun-Damaged Skin: Confocal Makes the Difference / P. Star, P. Guitera // *Dermatol Clin.* – 2016. – Vol. 34. – № 4. – P. 421–429.
217. Technological advances for the detection of melanoma: Advances in diagnostic techniques / L. Fried, A. Tan, S. Bajaj [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 83. – № 4. – P. 983–992.
218. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy / J.S. Henning, S.W. Dusza, S.Q. Wang [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol. 56. – № 1. – P. 45–52.
219. The effect of screening on melanoma incidence and biopsy rates / D.C. Whiteman, C.M. Olsen, S. MacGregor [et al.]; QSkin Study // *Br J Dermatol.* – 2022. – Vol. 187. – № 4. – P. 515–522.
220. The limitations of dermoscopy: false-positive and false-negative tumours / V. Papageorgiou, Z. Apalla, E. Sotiriou [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32. – № 6. – P. 879–888.
221. The Role of Dermoscopy in Provider-to-Provider Store-and-Forward Dermatology eConsults: A Scoping Review of the Recent Literature / Z.S. Gellatly, I.B. Lagha, N.K. Ternov [et al.] // *Curr Dermatol Rep.* – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 169–179.
222. The role of spectrophotometry in the diagnosis of melanoma / P.A. Ascierto, M. Palla, F. Ayala [et al.] // *BMC Dermatol.* – 2010. – Vol. 10. – Art. 5.
223. The significance of spectrophotometric image analysis for diagnosis of the melanocytic skin tumours in association with their thickness / K. Sakalauskienė, S. Valiukevičienė, R. Raišutis, G. Linkevičiūtė // *Skin Res Technol.* – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 692–698.

224. The value of reflectance confocal microscopy in diagnosis of flat pigmented facial lesions: a prospective study / E. Wurm, G. Pellacani, C. Longo [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 31. – № 8. – P. 1349–1354.
225. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma / H.P. Soyer, G. Argenziano, I. Zalaudek [et al.] // *Dermatology.* – 2004. – Vol. 208. – № 1. – P. 27–31.
226. To excise or not: impact of MelaFind on German dermatologists' decisions to biopsy atypical lesions / A. Hauschild, S.C. Chen, M. Weichenthal [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2014. – Vol. 12. – № 7. – P. 606–614.
227. Towards Characterization of Skin Melanoma in the Clinic by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Spectroscopy and Imaging of Melanin / M. Wehbi, E. Harkemanne, L. Mignon [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2024. – Vol. 26. – № 3. – P. 382–390.
228. Translation of two-photon microscopy to the clinic: multimodal multiphoton CARS tomography of in vivo human skin / K. König, H.G. Breunig, A. Batista [et al.] // *J Biomed Opt.* – 2020. – Vol. 25. – № 1. – P. 1–12.
229. Tschandl, P. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions / P. Tschandl, C. Rosendahl, H. Kittler // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – № 1. – P. 120–127.
230. Use of imaging techniques for melanocytic naevi and basal cell carcinoma in integrative analysis (Review) / I.A. Grajdeanu, D. Vata, L. Statescu [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 78–86.
231. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers / O. Yélamos, R.P. Braun, K. Liopyris [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – Vol. 80. – № 2. – P. 365–377.
232. Usefulness of High-Frequency Doppler Ultrasound in Dermatofibrosarcoma Protuberans / M.E. Gimeno-Ribes, A. Toll, A. Garcia, P. Giavedoni // *J Ultrasound Med.* – 2023. – Vol. 42. – № 9. – P. 82171–2173.

233. Usefulness of High-Frequency Ultrasonography in the Diagnosis of Melanoma: Mini Review / M.P. Belfiore, A. Reginelli, A. Russo [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. 673026.
234. UV Irradiation of Nevi: Impact on Performance of Electrical Impedance Spectroscopy and a Convolution Neural Network / J.K. Winkler, H.A. Haenssle, L. Uhlmann [et al.] // *Dermatol Pract Concept.* – 2022. – Vol. 12. – № 4. – Art. e2022164.
235. Validation of Vectra 3D Imaging Systems: A Review / A. De Stefani, M. Barone, S. Hatami Alamdari [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19. – № 14. – Art. 8820.
236. Visual inspection and dermoscopy, alone or in combination, for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults / J. Dinnes, J.J. Deeks, N. Chuchu [et al.]; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12. – № 12. – CD011901.
237. Visualizing subcellular changes in the NAD(H) pool size versus redox state using fluorescence lifetime imaging microscopy of NADH / A. Song, N. Zhao, D.C. Hilpert [et al.] // *Commun Biol.* – 2024. – Vol. 7. – № 1. – Art. 428.
238. VivaScope® 1500 and 3000 systems for detecting and monitoring skin lesions: a systematic review and economic evaluation / S.J. Edwards, I. Mavranouzouli, G. Osei-Assibey [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2016. – Vol. 20. – № 58. – P. 1–260.
239. Waddell, A. Advances in the use of reflectance confocal microscopy in melanoma / A. Waddell, P. Star, P. Guitera // *Melanoma Manag.* – 2018. – Vol. 5. – № 1. – Art. MMT04.
240. Wakamatsu, K. Recent Advances in Characterization of Melanin Pigments in Biological Samples / K. Wakamatsu, S. Ito // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 9. – Art. 8305.
241. Weinstock, M.A. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma / M.A. Weinstock, A.J. Sober // *Br J Dermatol.* – 1987. – Vol. 116. – № 3. – P. 303–310.
242. WHO Classification of Skin Tumours / D.E. Elder, D. Massi, R.A. Scolyer, R. Willemze (eds.). – WHO Classification of Tumours. 4th Edition, Vol. 11. – ISBN: 978-

92-832-2440-2. – URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Skin-Tumours-2018> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.10.2024)

243. Xu, Q. The Advanced Applications For Optical Coherence Tomography In Skin Imaging: dissertation in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy / Quiyun Xu; Wayne State University (USA). – Detroit, Michigan, 2021. – 101 p.

244. Zattar, L. Ultrasound of Benign Cutaneous Tumors and Pseudotumors: The Key Lesions / L. Zattar, X. Wortsman // Semin Ultrasound CT MR. – 2024. – Vol. 45. – № 3. – P. 192–215.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Чувствительность и специфичность неинвазивных методов в диагностике меланомы кожи в научных исследованиях

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ ВНУТРИКОЖНЫЙ АНАЛИЗ						
Moncrieff et al., 2002	SIAscope	ИОД	348	52	82,7	80,1
Tomatis et al., 2005	SIAscope with neural network	ИОД	1391	184	80	76
Govindan et al., 2007	SIAscope	ИОД	886	54 (меланома) 27 (БКРК) 2 (ПКРК)	94,4	64
Haniffa et al., 2007	Дерматоскопия vs SIAscope	ИОД	881	31	94 дерматоскопия 87 дерматоскопия и SIAscope	91 дерматоскопия 91 дерматоскопия и SIAscope
Carrara et al., 2007	SIAscope vs осмотр	ИОД	1966	287	88	80
Glud et al., 2009	Дерматоскопия vs SIAscope	РКИ	83	12	92 дерматоскопия 100 SIAscope	81 дерматоскопия 59 SIAscope
Emery et al., 2010	SIAscope	РКИ	1211	15	50 (Европейская когорта) 44 (Австралийская когорта)	84 (Европейская когорта) 95 (Австралийская когорта)
Walter et al., 2012	MoleMate	РКИ	1297	18	50	80–90

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНЫЙ ЦИФРОВОЙ АНАЛИЗ						
Elbaum et al., 2001	MelaFind	РКИ	246	63	100 (линейный классификатор) 95 (нелинейный классификатор)	85 (линейный классификатор) 68 (нелинейный классификатор)
Friedman et al., 2008	MelaFind vs дерматоскопия	ИОД	99	49	71 дерматоскопия 98 MelaFind	49 дерматоскопия 44 MelaFind
Monheit et al., 2011	MelaFind	РКИ	1632	127	98	11
Rigel et al., 2012	MelaFind vs осмотр	ИОД	24	5	69 осмотр 94 осмотр и MelaFind	54 осмотр 40 осмотр и MelaFind
Wells et al., 2012	MelaFind vs осмотр с дерматоскопией	ИОД	1632	23	80 осмотр 96 MelaFind	43 осмотр 8 MelaFind
Hauschild et al., 2014	MelaFind vs осмотр	РКИ	130	65	96 MelaFind 70 осмотр 78 осмотр и MelaFind	9 MelaFind 56 осмотр 46 осмотр и MelaFind
РАМАНОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ						
Lui et al., 2012	Verisante AuraTM	ИОД	518	44 (меланома) 109 (БКРК) 16 (ПКРК)	95–99	15–54

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ						
Ferrante di Ruffano et al., 2018	ОКТ vs HD-ОКТ	Кохрановский обзор	133 (меланоцитарные) 396 (немеланоцитарные)	36 (меланома) 237 (БКРК)	89 ОКТ 74 HD-ОКТ 80 осмотр 86 осмотр и дерматоскопия 95 ОКТ	61 ОКТ 92 HD-ОКТ 37 осмотр 55 осмотр и дерматоскопия 77 ОКТ
Gambichler et al., 2015	HD-ОКТ	ИОД	93	27	74,1	92,4
КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ МИКРОСКОПИЯ						
Pellacani et al., 2005	КЛМ	ИОД	102	37 (меланома) 49 (невус) 16 (невус Шпитц/Рида)	97,3	82,6
Gerger et al., 2006	КЛМ	ИОД	117	27	88,1–98,1	97,6–98,9
Langley et al., 2007	КЛМ	ИОД	125	37 (меланома) 88 (невус)	97,3	83
Pellacani et al., 2007	КЛМ	ИОД	351	136 (меланома) 215 (невус)	77,9–89,7	69,7–52,1
Gerger et al., 2008	КЛМ	ИОД	70	50 (меланома) 20 (невус)	97,5	99

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ МИКРОСКОПИЯ						
Guitera et al., 2009	КЛМ	ИОД	326	123 (меланома) 203 (невус)	91	68
Segura et al., 2009	КЛМ отражательная	ИОД	154	100 (меланоци- тарные) 54 (немелано- цитарные)	86,1–100	57,1–95,3
Guitera et al., 2010	КЛМ	ИОД	284	81 (меланома) 203 (невус)	93	82
Curchin et al., 2011	КЛМ	ИОД	50	13 (меланома) 29 (невус)	92,3	75
Guitera et al. , 2012	КЛМ	ИОД	710	216 (меланома) 266 (невусы) 119 (БКРК) 67 (пигментные пятна на лице) 42 (другие)	87,6	70,8

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ МИКРОСКОПИЯ						
Longo et al., 2013	КЛМ	ИОД	140	23 (меланома) 9 (метастаз меланомы) 28 (БКРК) 6 (ПКРК) 32 (невус) 14 (СК) 17 (дермато-фиброма) 5 (сосудистое новообразование) 6 (другое)	96,5	94,1
Stevenson et al., 2013	КЛМ	Метаанализ	909	–	93	76
Cinotti et al., 2014	КЛМ	ИОД	47	5 (меланома) 9 (невус) 14 (БКРК) 3 (ПКРК)	100	69,2
Alarcon et al., 2014	КЛМ	ИОД	264	92 (меланома) 172 (невус)	97,8	92,8
Ferrari et al., 2015	КЛМ	ИОД	322	70 (меланома) 252 (невус)	96	70

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ МИКРОСКОПИЯ						
Lovatto et al., 2015	КЛМ	ИОД	64	13 (меланома) 51 (невус)	100	69
Farnetani et al., 2015	КЛМ	ИОД	100	20 (меланома) 55 (невус) 15 (БКРК) 7 (актиническое лентиго) 3 (актинический кератоз)	88,9	79,3
Song et al., 2016	КЛМ отражательная vs MelaFind	ИОД	55	4 (MIS) 23 (диспластический невуc) 26 (доброкачественный невуc) 1 (СК) 1 (актиническое лентиго)	85,7 КЛМ 71,4 MelaFind	66,7 КЛМ 25,0 MelaFind

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ МИКРОСКОПИЯ						
Witkowski et al., 2016	КЛМ	ИОД	260	12 (меланома) 114 (БКРК) 13 (ПКРК) 1 (другое)	85,1	93,8
Dinnes et al., 2018	КЛМ vs дерматоскопия	Кохрановский обзор	2629	550	90% (фиксированная чувствительность)	Для подозрительных новообразований: КЛМ 82 Дерматоскопия 42 Для сомнительных новообразований: КЛМ 86 Дерматоскопия 49
Pezzini et al., 2020	КЛМ отражательная КЛМ отражательная vs дерматоскопия	Метаанализ	7352 936	Меланоцитарные и немеланоцитарные	92 (68–100) КМС 96 КМС 90 дерматоскопия	70 (31–100) КМС 56 КМС 38 дерматоскопия
МУЛЬТИФОТОННАЯ ТОМОГРАФИЯ						
Seidenari et al., 2013	МФТ vs дерматоскопия	ИОД	131	25 (меланома) 50 (невусы) 50 (БКРК)	100 МФТ 100 МФТ и дерматоскопия	98 МФТ 82 МФТ и дерматоскопия
Dimitrow et al., 2009	МФТ	ИОД	83	26 (меланома)	95 (71–95)	97 (69–97)

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
СТУПЕНЧАТАЯ ДВУХФОТОННАЯ ЛАЗЕРНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ						
Leupold et al., 2011	Ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия	ИОД	167	–	93,5	80,0
ВЫСОКОЧАСТОТНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ						
Harald et al., 2000	УЗИ 20 МГц	ИОД	69	25 (меланома) 29 (БКРК) 15 (невусы)	100 (меланома vs БКРК) 100 (меланома vs невуc)	79 (меланома vs БКРК) 30 (меланома vs невуc)
Bessoud et al., 2003	УЗИ и доплер	ИОД	130	70	УЗИ 100 (меланома и невуcы vs другие НК) 100 (меланома vs немеланоцитарные НК) Допплер 100 (меланома vs другие НК)	УЗИ 100 (меланома и невуcы vs другие НК) 32 (меланома vs немеланоцитарные НК) Допплер 34 (меланома vs другие НК)
Rallan et al., 2007	УЗИ	ИОД	87	25 (меланома) 24 (СК) 38 (невус)	100 (меланома vs СК) 100 (меланома vs невуc)	79 (меланома vs СК) 55 (меланома vs невуc)
Dinnes et al., 2018	УЗИ	Кохрановский обзор	1125	242	83–100	33–93

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ						
Har-Shai et al., 2005	TransScan vs осмотр	ИОД	449	69	91 TransScan 81 осмотр 98 осмотр и TransScan	64 TransScan 84 осмотр 55 осмотр и TransScan
Aberg et al., 2004	SciBase II	ИОД	611	16 (меланома) 84 (НМПК)	100 (меланома vs невус) 100 (невус vs НМПК)	75 (меланома vs невус) 87 (невус vs НМПК)
Aberg et al., 2005	SciBase II (микроинвазивный зубчатый электрод)	ИОД	112	13	92	80
Aberg et al., 2011	SciBase II (микроинвазивный зубчатый электрод и автоматический алгоритм)	ИОД	210	62	95	49
Mohr et al., 2013	SciBase III (два диагностических алгоритма)	ИОД	751	–	1 алгоритм: 98 (меланома) 100 (НМПК) 84 (диспластический невус, high grade) 2 алгоритм: 99 (меланома) 98 (НМПК) 94 (диспластический невус, high grade)	1 алгоритм: 24 2 алгоритм: 25

Продолжение Таблицы А.1

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ						
Malvey et al., 2014	Nevisense vs дерматоскопия	РКИ	1946	112 (MIS) 53 (инвазивная меланома со средней толщиной по Breslow 0,57 мм) 48 (БКРК) 7 (ПКРК)	Nevisense: 97 (меланома) 100 (НМРК) 49 осмотр 61 осмотр и Nevisense	Nevisense 34 89 осмотр 94 осмотр и Nevisense

Примечание: ИОД – исследование одномоментного дизайна; НК – новообразования кожи; НМРК – немеланомный рак кожи; ПКРК – плоскоклеточный рак кожи; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; MIS – меланома *in situ*; HD-ОКТ (high definition) – оптическая когерентная томография с высоким разрешением

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Неинвазивные методы диагностики меланомы кожи: регистрационные и технические характеристики

Метод исследования	Производитель	РУ на территории РФ*	Клиническое применение	Формат результата	Продолжительность исследования	Пространственное разрешение
Методы, основанные на изучении изображений, полученных в видимом свете						
Дерматоскопическое исследование	Разные	+	Доброкачественные и злокачественные меланоцитарные и немеланоцитарные новообразования, дерматозы, ногтевые пластинки, волосы	Изображение	Секунды	10–16-кратное увеличение
Цифровая дерматоскопия	Разные	+	Атипичные меланоцитарные новообразования	Изображение	Секунды	10–16-кратное увеличение
Система автоматического картирования новообразований	Bodystudio ATBM (FotoFinder GmbH) Vectra 3D (Canfield)	+	Пациенты с множественными невусами	Изображение	Секунды	10–16-кратное увеличение
Спектрофотометрический внутрикожный анализ	SiaScope V, MedX Electronics	+	Атипичные меланоцитарные новообразования	Изображение	Секунды	10–16-кратное увеличение

Продолжение Таблицы Б.1

Метод исследования	Производитель	РУ на территории РФ*	Клиническое применение	Формат результата	Продолжительность исследования	Пространственное разрешение
Методы, основанные на анализе изображений, полученных при прохождении лазерного пучка различных свойств						
Автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ	MelaFind (MelaSciences, Inc.)	-	Атипичные меланоцитарные новообразования	Шкала	Секунды	–
Рамановская спектроскопия	Verisante Aura (Verisante Technology Inc.)	-	Атипичное меланоцитарное новообразование, НМРК	Шкала	Секунды	–
Оптическая когерентная томография	Разные	+	Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК, воспалительные дерматозы	Изображение	До 1 мин	Латеральное разрешение – 25 мкм Вертикальное разрешение – 15 мкм Глубина проникновения 1 мм

Продолжение Таблицы Б.1

Метод исследования	Производитель	РУ на территории РФ*	Клиническое применение	Формат результата	Продолжительность исследования	Пространственное разрешение
Методы, основанные на анализе изображений, полученных при прохождении лазерного пучка различных свойств						
Конфокальная лазерная микроскопия	VivaScope (MAVIG GmbH)	+	Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК, воспалительные дерматозы	Изображение	10–15 мин	Латеральное разрешение 0,5–1 мкм Вертикальное разрешение 3–5 мкм Глубина проникновения 250 мкм
Мультифотонная томография	Jenlab GmbH	-	Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК	Изображение	Несколько минут	Латеральное разрешение 0,5 мкм Вертикальное разрешение 1–2 мкм Глубина проникновения 150 мкм
Ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия	Magnosco GmbH	-		Шкала	10–15 мин	-

Продолжение Таблицы Б.1

Метод исследования	Производитель	РУ на территории РФ*	Клиническое применение	Формат результата	Продолжительность исследования	Пространственное разрешение
Методы, основанные на изучении механических свойств ткани						
Высокочастотное ультразвуковое исследование	Разные	+	Определение толщины меланомы (более 1 мм), визуализация спутниковых, транзиторных и регионарных метастазов)	Изображение	Секунды	20–25 МГц – 50–200 мкм, глубина проникновения 6–7 мм 25–50 МГц – разрешение 39–120 мкм, глубина проникновения 4 мм
Методы, основанные на изучении электрических свойств ткани						
Электроимпедансная спектроскопия	Nevisense (SciBase AB)	-	Атипичные меланоцитарные новообразования	Шкала	Секунды	–
Методы, основанные на электромагнитном изучении, испускаемым кожей						
Количественная динамическая инфракрасная визуализация	DERMOLO SKIN GmbH	-	Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК	Изображение	Несколько минут	–

Примечание: Данные предоставлены на 16.05.2020. РУ – регистрационное удостоверение

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – Регистрационная карта участника исследования

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ	
ФИО пациента	
ID пациента	
Пол	
Возраст	
Дата рождения	
№ истории болезни	
КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ	
Локализация новообразования	
Клинический диагноз	
Клинический диагноз, МКБ-10	
ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
ПРИЗНАКОВЫЙ АЛГОРИТМ ДЕРМАТОСКОПИИ (PATTERN ANALYSIS)	
Признаки меланоцитарного новообразования	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет
Признаки немеланоцитарного новообразования	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет
ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ	
Асимметрия	<input type="checkbox"/> вдоль 1 оси <input type="checkbox"/> вдоль 2 осей <input type="checkbox"/> симметричное
Структуры	<input type="checkbox"/> точки: цвет черный/темно-коричневый/светло-коричневый <input type="checkbox"/> точки: цвет серый/серо-голубой <input type="checkbox"/> точки: все цвета <input type="checkbox"/> глобулы типичные: цвет черный/темно-коричневый/светло-коричневый <input type="checkbox"/> глобулы типичные: цвет серый/серо-голубой <input type="checkbox"/> глобулы атипичные: представлены все цвета <input type="checkbox"/> псевдоподии: типичные <input type="checkbox"/> псевдоподии: атипичные <input type="checkbox"/> лучистость (периферические линии): типичные (симметричные) <input type="checkbox"/> лучистость (периферические линии): атипичные (асимметричные) <input type="checkbox"/> бесструктурная область: черный/темно-коричневый/светло-коричневый <input type="checkbox"/> бесструктурная область: цвет серый/серо-голубой <input type="checkbox"/> бесструктурная область: цвет розовый

Продолжение Таблицы В.1

ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ	
Сосуды	<input type="checkbox"/> точечные <input type="checkbox"/> клубочковые <input type="checkbox"/> «запятые» <input type="checkbox"/> «шпильки» <input type="checkbox"/> радиальные <input type="checkbox"/> лакуны <input type="checkbox"/> древовидные <input type="checkbox"/> тонкие извитые <input type="checkbox"/> полиморфные
Ключи	<input type="checkbox"/> милиумподобные кисты <input type="checkbox"/> комедоноподобные структуры <input type="checkbox"/> «край, изъеденный молью» <input type="checkbox"/> «отпечаток жирного пальца» <input type="checkbox"/> «мозговые извилины»
Специфические структуры, связанные с анатомической локализацией	<input type="checkbox"/> псевдопигментная сеть: цвет коричневый <input type="checkbox"/> псевдопигментная сеть: цвет розовый <input type="checkbox"/> кольцевидные структуры <input type="checkbox"/> структуры «кольцо в кольце», или мишеневидный паттерн <input type="checkbox"/> асимметрично пигментированные фолликулярные отверстия <input type="checkbox"/> пигментированные («облитерированные») фолликулярные отверстия <input type="checkbox"/> ромбовидные структуры, коричневого цвета, или признак «зиг-зага» <input type="checkbox"/> ромбовидные структуры, розового цвета <input type="checkbox"/> кольцевидно-точечные структуры, или перифолликулярные серые точки глобулы <input type="checkbox"/> перчение
Новые признаки	<input type="checkbox"/> изменение формы фолликула <input type="checkbox"/> скопление точек в виде «галочек» <input type="checkbox"/> сосуды подковообразной формы <input type="checkbox"/> структуры по типу «нитей жемчуга» (фолликулярный гиперкератоз) <input type="checkbox"/> перифолликулярные серые точки <input type="checkbox"/> уменьшенное и неравномерное расстояние между фолликулами <input type="checkbox"/> другое _____
Диагноз (на основании дерматоскопического исследования)	<input type="checkbox"/> меланома <i>in situ</i> , или злокачественное лентиго <input type="checkbox"/> лентиго меланома <input type="checkbox"/> плоскоклеточный рак <i>in situ</i> , или болезнь Боуэна, пигментированная форма <input type="checkbox"/> актинический кератоз, пигментированная форма <input type="checkbox"/> актиническое лентиго/себорейная кератома <input type="checkbox"/> простое лентиго/невус <input type="checkbox"/> лихеноидный кератоз <input type="checkbox"/> другое _____

Продолжение Таблицы В.1

МУЛЬТИФОТОННАЯ ТОМОГРАФИЯ	
ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ ПРИЗНАКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ	
Структуры в пределах эпидермиса	<input type="checkbox"/> полиморфные клетки <input type="checkbox"/> дендритные структуры <input type="checkbox"/> педжетоидные клетки
Структуры в пределах дермо-эпидермального перехода	<input type="checkbox"/> гнезда <input type="checkbox"/> неоконтуренные сосочки дермы (занимающие более 10% площади изображения) <input type="checkbox"/> отсутствие сосочков дермы
Многофотонный микроскопический индекс	
ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ МИКРОСКОПИЯ С ВРЕМЕННЫМ РАЗРЕШЕНИЕМ	
Среднее время жизни флюоресценции интактной кожи контралатеральной стороны	
Среднее время жизни флюоресценции новообразования кожи	
ПРИЗНАКОВЫЙ АЛГОРИТМ МФТ-ИССЛЕДОВАНИЯ	
Признаки меланоцитарного новообразования	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет
ПРОЦЕДУРА БИОПСИИ	
Вид операции на первичном новообразовании (1= эксцизионная биопсия/иссечение, 2 = инцизионная биопсия, частичное удаление, 3 = нет данных, 4 = не проводилась)	
Дата операции	
Врач, выполнивший биопсию	
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
№ анализа (номер блока/стекла)	
Количество блоков (FFPE ТВ)	
Количество стекол	
Макроскопическое описание (текст)	
Микроскопическое описание (текст)	
Код МКБ-10	
Код МКБ-0-3	

Продолжение Таблицы В.1

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
Диагноз в соответствии с классификацией ВОЗ 2018 - гистологический тип (текст)	
Диагноз в соответствии с классификацией МРАТН Dx	
Максимальный диаметр новообразования, мм	
Степень дисплазии (для диспластических невусов) (1= low grade; 2= high grade)	
Макроскопически определяемые сателлитные узлы (1= определяются, 2 = не определяются, 3 = нет данных)	
Максимальная толщина по Бреслоу, мм	
Анатомический уровень по Кларку	
Изъязвление (1= есть, 2 = нет, 3 = нет данных/не проводилась)	
Микросателлиты (1= определяются, 2 = не определяются, 3 = нет данных)	
Митотическая активность (число митозов на 1 кв. мм)	
Признаки опухолевого регресса (1= нет, 2= менее 75%, 3= 76% и более, 4 = нет данных)	
Нейротропизм (1= есть, 2 = нет, 3 = нет данных/не проводилась)	
Лимфоцитарный инфильтрат (1= нет, 2 = слабый, 3 = выраженный, 4 = нет данных/не проводилась)	
Лимфоваскулярная инвазия (1= есть, 2 = нет, 3 = нет данных/не проводилась)	
Края резекции (1 = чистый по всем краям, 2 = чистый по периферии только, 3 = чистый по глубокому краю только, 4 = рост во всех краях, 5 = нет данных/не проводилась)	

Продолжение Таблицы В.1

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
Фоновый процесс (1 = нет, 2 = melanoma <i>in situ</i> , 3 = диспластический невус; 4 = солярный эластоз; 5 = нет данных/не проводилась)	
Врач-морфолог	