

ХАБАРОВА РИНА ИГОРЕВНА

Диагностическая информативность
дерматоскопического алгоритма, адаптированного
для детей и подростков с новообразованиями кожи

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинский наук, доцент **Кулева Светлана Александровна**

Официальные оппоненты:

Бельшева Татьяна Сергеевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения научно-консультативного НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова (Москва)

Шароев Тимур Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель научного отдела (Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.nioncologii.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук **Филатова Лариса Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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

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

Исключительную категорию пациентов составляют дети со шпидоидными новообразованиями. Невус Шпиц/Рида — вариант меланоцитарного невуса с особым клинко-гистологическим поведением, крайне редко встречающийся у детей (Pedrosa A. et al., 2016). Клинический осмотр образования всегда дополняется дерматоскопическим, сложность которого определяется нередким наличием у невуса черт меланомы кожи со шпидоидными проявлениями. Как правило, атипичность дерматоскопической картины не подтверждается при патоморфологическом исследовании, однако, не исключены случаи гиподиагностики предпубертатной меланомы, течение которой в детском возрасте носит сверхагрессивный характер. Таким образом, за пациентами детского возраста с имеющимся невусом Шпиц/Рида возможно динамическое наблюдение с регулярным клиническим и дерматоскопическим контролем, при появлении же атипичных визуальных (клинических и дерматоскопических) паттернов показано широкое иссечение меланоцитарной опухоли в связи с невозможностью с точностью предсказать наличие гистопатологической атипии, которая может быть связана с агрессивным поведением.

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

Доступность крупноразмерных данных в сочетании с достижениями в области высокопроизводительных вычислений и инновационными архитектурами глубокого обучения привела к стремительному внедрению в

практическую медицину как онкологического, так и иных профилей, искусственного интеллекта (ИИ) (Shimizu H., Nakayam K. I., 2020). Целью программного обеспечения, разработанного и обученного при помощи ИИ, в онкологии может быть выявление патологии, стадирование процесса, оценка молекулярных характеристик опухолей и их микроокружения, поиск новых терапевтических опций, прогнозирование результатов лечения и прочее (Bhinder V. et al., 2020).

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

Степень разработанности темы исследования

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Внедрение в ежедневную практику врачей онкологов, дерматологов разработанной скоринговой системы оценки и практической шкалы BASE-SCRAG (B - blush, A - age, S – starburst, E - edge, S - squire, C - container, R - reticular network, A - atypical, G - globuls) позволяет определить показания для удаления невуса Шпиц/Рида, и, тем самым, выделить группу пациентов с высоким риском озлокачествления кожного элемента.

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

Методология и методы исследования

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

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

Кроме того, для эффективного принятия решений с целью реализации

поставленных задач использовались такие общенаучные принципы, как объективизм, наблюдаемость и соответствие.

Положения, выносимые на защиту

1. Несмотря на вариабельность дерматоскопического паттерна новообразования кожи детского и подросткового возраста имеют, как правило, доброкачественный патоморфологический потенциал.
2. Дерматоскопия — высоко информативный возраст - адаптированный неинвазивный метод исследования, позволяющий выявить патогномичные дерматоскопические модели в структуре новообразований кожи пациентов детского и подросткового возраста, что на этапе первичного осмотра способствует корректному определению тактики ведения и избеганию нецелесообразного хирургического вмешательства.
3. С целью исключения гиподиагностики препубертатной и пубертатной шпидоидной меланомы создана скоринговая система оценки показаний для радикального хирургического лечения невуса Шпиц/Рида и разработана практическая шкала BASE-SCRAG.
4. Применение искусственного интеллекта в детской дерматоонкологии является перспективным направлением. В сумме с дерматоскопическим осмотром разработанная и обученная нейронная сеть способна обеспечить «двойной контроль» за новообразованием и позволить быстро диагностировать кожный неопластический процесс.

Степень достоверности результатов

В исследование включены сведения о 65 пациентах детского возраста с новообразованиями кожи меланоцитарного и сосудистого генеза. Достоверность доказательств и убедительность рекомендаций основаны на использовании в диссертационной работе современных методов статистической обработки.

Апробация исследования

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

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в образовательную и клиническую работу детского онкологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 27.02.2023), а также в учебный процесс кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором выполнен анализ мировой и отечественной литературы по теме исследования, сформирована база данных, произведена обработка материалов исследования, интерпретация полученных результатов и выводов. Автор принимала непосредственное участие во всех этапах диагностики и лечения пациентов, освоила методику клинического и дерматоскопического исследования новообразований кожи. Личный вклад автора также состоит в подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Соответствие содержания исследования научным специальностям

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

Публикации

По теме диссертации опубликованы 6 научных работ, из них 2 в международной реферативной базе данных и системе цитирования Scopus. Получены свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022619810 от 26.05.2022 г. и приоритетная справка на патент Российской Федерации на изобретение «Способ определения показаний для широкого иссечения невусов Шпиц/Рида у детей и подростков» № 202292740 от 07.10.2022 г.

Структура и объём диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», 3 главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 56 рисунками. В список литературы

включены 12 отечественных и 103 зарубежные публикации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

Изучению подверглись сведения о 65 пациентах детского и подросткового возраста с новообразованиями кожи меланоцитарного и сосудистого генеза, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 2016 по 2022 гг. Пациентам проводилось клиническое и дерматоскопическое исследование кожного новообразования, его удаление и морфологическая верификация (рис.1). Изучаемую группу составили дети и подростки со сложным (n = 22 или 33,8%), дермальным (n = 30 или 46,1%), голубым (n = 2 или 3,1%) невусами, невусом Шпиц/Рида (n = 4 или 6,2%) и капиллярно – лобулярной гемангиомой (КЛГ) (n = 7 или 10,8%).



Рисунок 1. Дизайн исследования

Первым этапом пациентам проводился клинический осмотр новообразования кожи с описанием локализации, размеров, формы элемента, оценкой признаков травматизации, естественных эволюционных изменений за период наблюдения за пациентом, длительности анамнеза. Далее при помощи эпилюминесцентного микроскопа выполнялось дерматоскопическое исследование с анализом морфологического паттерна. Дерматоскопический паттерн оценивался согласно критериев общепризнанных алгоритмов диагностики новообразований кожи у взрослых с возраст – адаптированным подходом, используя правило ABCDE (Stolz W. et al., 1994), 11 – позиционный тест (Menzies S.W. et al., 1996), 7 – позиционный тест (Argenziano G. et al., 1998). Далее все новообразования были подвергнуты удалению путем хирургического иссечения, удаления хирургическим лазером или тотальной панч – биопсии с последующей гистологической верификацией кожного неопластического процесса. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

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

Мужской пол незначительно преобладал: мальчиков было 52,3% (n = 34), девочек – 47,7% (n = 31); соотношение по полу 1,1:1. Медиана возраста пациентов — 14 лет. Минимальный период наблюдения составил 1 день, максимальный — 1569, медиана — 16 дней. Длительность анамнеза варьировала от 5 до 884 недель, медиана — 16 недель. Локализация новообразований кожи исследуемой группы пациентов была различной: 24,6% (n = 16) новообразований располагались на коже конечностей, 61,5% (n = 40) — на коже туловища, 3,1% (n = 2) — на коже головы и 10,8% (n = 7) — на коже шеи. Минимальный вертикальный размер новообразования составил 0,3 см, максимальный — 2,5 см, медиана — 0,7 см. Минимальный горизонтальный размер новообразования был равен 0,3 см, максимальный — 2 см, медиана — 0,7 см. Диаметр новообразований 3 – 5 мм был выявлен у 30,8% (n = 20) пациентов, 6 – 8 мм — у 35,4% (n = 23), 9 – 10 мм — у 12,3% (n = 8), более 11 мм — у 23,1% (n = 15) детей. Множественный характер элементов (более пяти на момент первичного осмотра) отмечен у 55,4% (n = 36) пациентов, единичный — у 44,6% (n = 29). При клиническом осмотре новообразований признаки травматизации были зафиксированы в 60% (n = 39) случаев, в 40% (n = 26) наблюдений данных за травматизацию не получено.

Иссечение образования проводилось хирургически (14 пациентов или 21,5%), лазером (47 детей или 72,3%) и с использованием панч-биопсии (4 пациента или 6,2%). Выбор метода терапии был обусловлен размером, локализацией, дерматоскопической картиной элемента и возрастом пациента.

Методы статистического анализа

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

Нормальность распределения количественных признаков определена с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае, если распределение признака отличалось от нормального, номинальные признаки представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение; при распределении, отличающемся от нормального, — в виде медианы доверительного интервала (25-й и 75-й процентиля). При сравнении 3-х и более выборок по количественным признакам, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела – Уоллиса (однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса). Для представления качественных признаков применены относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин. При сравнении 3-х и более независимых выборок по качественному признаку использован критерий хи-квадрат Пирсона. Специфичность и чувствительность рассчитывалась с помощью таблиц сопряженности.

Коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты рассчитывались с помощью статистического пакета программ для биомедицинских наук «MedCalc», версия 12.2.1.0. Прогностические

коэффициенты представляли собой логарифмированные коэффициенты правдоподобия:

Прогностический коэффициент = $\log(\text{коэффициент правдоподобия}) \times 10$

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ распределения количественных показателей

При анализе распределения количественных показателей в зависимости от гистологического варианта были выявлены статистически значимые различия в категориях «возраст» ($p = 0,013$) и «длительность анамнеза» ($p < 0,001$). Минимальная медиана возраста и интерквартильный размах были у пациентов с невусом Шпиц (9 лет (95% CI 8; 10)), максимальная медиана и интерквартильный размах выявлены у детей с дермальным невусом кожи (15 (12; 16)). Минимальная длительность анамнеза заболевания с медианой в 10 (8; 25) дней выявлена у пациентов с КЛГ, максимальная длительность анамнеза определена у детей и подростков со сложным невусом и соответствовала 650 (260; 728) неделям.

Значимые различия были выявлены и в категории «локализация» ($p = 0,029$): в исследуемой группе пациентов отмечена характерная локализация сложного (14 пациентов или 63,6%), дермального невуса (22 или 63,6%) и КЛГ (3 или 42,9%) на коже туловища, голубого невуса (2 или 100%) и невуса Шпиц/Рида (2 или 50%) на коже конечностей.

Единичный характер новообразования соответствовал голубому невусу, невусу Шпиц/Рида, КЛГ, множественный — дермальному невусу ($p = 0,029$). Сложные невусы были отмечены в равном соотношении как в единичном, так и во множественном числе.

Анализ диагностической информативности клинического и дерматоскопического осмотров новообразований кожи

Совпадение клинического и морфологического диагнозов выявлено в 77,3% ($n = 17$) случаев сложного, в 56,7% ($n = 13$) дермального, в 50% ($n = 1$) голубого невусов и в 85,7% ($n = 6$) КЛГ. Диагноз «невус Шпиц/Рида» клинически не был определен: дважды процесс расценивался как интраэпидермальный (пограничный) невус (50%) и дважды — как сложный невус (50%). Совпадение дерматоскопического и гистологического диагнозов в отношении сложного невуса было в 90,9% ($n = 20$) случаев, дермального — в 96,7% ($n = 29$), голубого — в 100% ($n = 2$), КЛГ — 86,7% ($n = 6$) и невуса Шпиц/Рида — в 75% ($n = 3$) наблюдений ($p < 0,001$).

На рис. 2 представлены результаты проведенного ROC-анализа информативности методов обследования новообразований кожи.

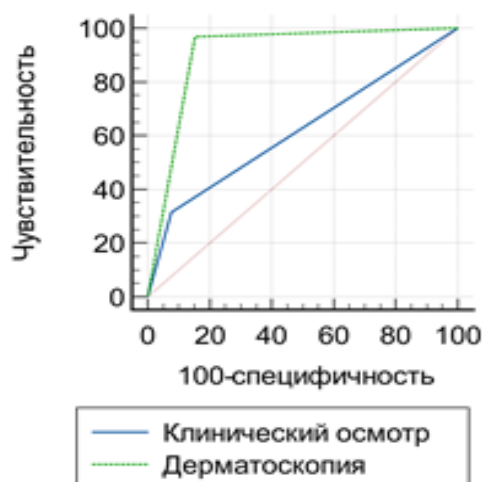


Рисунок 2. ROC анализ информативности методов диагностики кожных новообразований

Площади под ROC-кривой были $0,619 \pm 0,0453$ [0,521; 0,711] и $0,907 \pm 0,0529$ [0,836; 0,955] для клинического и дерматоскопического осмотров соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Значения AUC для различных методов диагностики кожных новообразований

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

*SE — standard error — стандартная ошибка

**CI — confidence interval — доверительный интервал

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

Таблица 3. Парные сравнения ROC кривых клинического и дерматоскопического осмотров

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

Разница в корректной визуальной верификации типов новообразований кожи путем клинического и дерматоскопического осмотров напрямую

отражает высокую информативность применения микроскопии кожи, значительно превышающую исследование кожного покрова «невооруженным глазом».

Специфичность и чувствительность значимых дерматоскопических признаков рассчитана с помощью построения таблиц сопряженности для каждого гистологического варианта новообразования кожи (табл. 3).

Анализ распределения качественных показателей

При анализе данных дерматоскопического исследования пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом сложного невуса выявлены следующие значимые критерии: неровность границ ($p < 0,001$), центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная) ($p < 0,001$). При этом в отношении перечисленных параметров чувствительность метода составила 90,9%, специфичность — 97,7%. Дерматоскопический паттерн дермального невуса был представлен следующими критериями: гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область ($p < 0,001$), типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные) ($p < 0,001$), сосуды по типу «запятой» ($p = 0,001$). Чувствительность метода при этом составила 96,7%, специфичность — 94,3%. При анализе данных клинического осмотра пациентов с последующим гистологически верифицированным диагнозом голубого невуса был выявлен значимый диагностический критерий — гомогенная область ($p = 0,002$). Критерий не отмечен уникальным для голубого невуса кожи, так как был описан в 22,7% ($n = 5$) случаев сложного, в 20% ($n = 6$) дермального невусов, в 25% ($n = 1$) наблюдений невуса Шпиц и в 85,7% ($n = 6$) КЛГ. При последующей микроскопии голубого невуса данный параметр был уточнен в зависимости от цветового компонента. При дерматоскопическом исследовании выявлен критерий «аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений)» ($p < 0,001$). Чувствительность метода для данного оттенка составила 100%, специфичность — 100% (табл. 4). При анализе критериев осмотра «невооруженным глазом» КЛГ основными паттернами оказались сосудистая структура ($p = 0,003$) и гомогенная область ($p = 0,002$). Чувствительность метода клинической диагностики составила 85,7%, специфичность — 100%.

Таблица 4. Качественные показатели дерматоскопического осмотра новообразований кожи исследуемой когорты пациентов

Признаки	Сложный невус (n = 22)	Дермальный невус (n = 30)	Голубой невус (n = 2)	Невус Шпиц/Рида (n = 4)	КЛГ (n = 7)	p
1	2	3	4	5	6	7
Волосной покров	1 (4,5%)	2 (6,7%)	-	-	-	0,922
Асимметрия	13 (59,1%)	6 (20%)	-	3 (75%)	2 (28,6%)	0,016
Неровность границ	15 (68,2 %)	7 (23,3 %)	-	4 (100%)	-	< 0,001
Неравномерность окраски	19 (86,4%)	24 (80%)	2 (100%)	3 (75%)	3 (42,9%)	0,154
Многоцветность	6 (27,3%)	6 (20%)	2 (100%)	2 (50%)	1 (14,3%)	0,094
Гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область	3 (13,6%)	29 (96,7%)	1 (50%)	-	-	< 0,001
Центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная)	15 (68,2%)	1 (3,3%)	-	-	-	< 0,001
Периферическая пигментная сеть	1 (4,5%)	1 (3,3%)	1 (50%)	-	-	0,040
Периферические пигментные глобулы	2 (9,1%)	5 (16,7%)	-	-	-	0,606
Типичная пигментная сеть	4 (18,2%)	-	1 (50%)	-	-	0,018
Атипичная пигментная сеть	3 (13,6%)	-	-	-	-	0,188
Резкий обрыв сети к периферии	1 (4,5%)	-	-	-	-	0,739
Типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные)	2 (9,1%)	19 (63,3%)	-	-	-	< 0,001
Атипичные глобулы	5 (22,7%)	1 (3,3%)	-	-	-	0,118
Пигментные точки	4 (18,2%)	1 (3,3%)	-	-	-	0,258
Сосуды по типу «запятой»	4 (18,2%)	18 (60%)	-	-	-	0,001

1	2	3	4	5	6	7
Гомогенная область розово - красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия	-	-	-	-	7 (100%)	< 0,001
Атипичный сосудистый рисунок	-	-	-	-	1 (14,3%)	0,078
Бело-голубая вуаль	1 (4,5%)	1 (3,3%)	-	1 (25%)	-	0,364
Пигментные «кляксы»	7 (31,8%)	8 (26,7%)	-	1 (25%)	-	0,460
Области регресса	-	-	-	1 (25%)	1 (14,3%)	0,025
Структура по типу «булыжной мостовой»	7 (31,8%)	2 (6,7%)	-	-	-	0,053
Гомогенная область темно – коричневого/черного цвета (центральная / периферическая)	-	-	-	4 (100%)	-	< 0,001
Аспидно – синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений)	-	-	2 (100%)	-	-	< 0,001
Феномен «звездной вспышки»	-	-	-	3 (75%)	-	< 0,001
Изъязвление поверхности	-	1 (3,3%)	-	-	4 (57,1%)	< 0,001

При дерматоскопическом исследовании уточнен цветовой критерий КЛГ: гомогенная область розово - красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия ($p < 0,001$). Чувствительность дерматоскопии в отношении КЛГ составила 85,7%, специфичность — 100%. При дерматоскопическом исследовании невуса Шпиц/Рида выявлены асимметрия ($p = 0,016$), неровность границ ($p < 0,001$), гомогенная область темно-коричневого / черного цвета ($p < 0,001$) и феномен «звездной вспышки» ($p < 0,001$). Информативность использования этих паттернов была следующей: чувствительность — 75%, специфичность — 98,4%.

Таким образом, проведенный анализ выявил для каждого патоморфологического варианта доброкачественного новообразования патогномоничные дерматоскопические паттерны, позволяющие с 75 – 100%-ной точностью диагностировать процесс (рис. 3).

Скоринговая система оценки показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида, шкала BASE-SCRAG

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

Для регламентированного подхода к определению тактики ведения детей и подростков с невусом Шпиц/Рида путем стратификации на группу пациентов, требующих радикального удаления и гистологической верификации, и группу возможного динамического наблюдения, в ходе исследования создана скоринговая система оценки показаний для радикального хирургического лечения невуса Шпиц/Рида и разработана практическая шкала BASE-SCRAG.

Для создания скоринговой системы оценки был выполнен корреляционный анализ 77 факторов, характеризующих не только дерматоскопические паттерны зависимой переменной «невус Шпиц/Рида», но также демографические и клинические данные. В результате были выявлены следующие значимые критерии: в блоке с параметрами демографических данных основную позицию занял возраст ребенка старше 11 лет, $p < 0,0001$; в блоке с параметрами клинического осмотра с невусом Шпиц/Рида коррелировала площадь образования $\geq 0,38 \text{ см}^2$ ($p < 0,01$); из дерматоскопических факторов с невусом коррелировали паттерны «звездной вспышки» ($p = 0,003$), «неровности границ» ($p < 0,001$), «бело-голубой вуали» ($p < 0,001$), «многокомпонентности» ($p = 0,001$), «ретикулярной сети» ($p < 0,001$), «глобул» ($p < 0,001$) и «сосудистых структур (в виде запятой)» ($p < 0,001$).

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

Se (Sensitivity) — чувствительность;

Sp (Specificity) — специфичность.

Рисунок 3. Дерматоскопические паттерны, являющиеся патогномоничными для новообразований кожи у детей и подростков

Расчёт коэффициентов правдоподобия и прогностических коэффициентов

Для всех выявленных в регрессионном анализе признаков с использованием статистической программы Medcalc были рассчитаны коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты (табл.5).

Таблица 5. Коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты

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

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

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

Таблица 6. Демографические, клинические и дерматоскопические паттерны для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса Шпиц/Рида

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

Определение показаний для удаления невуса у детей и подростков проводится согласно балльной системе. Так, при сумме баллов 0 - 6 пациента можно оставить под наблюдением детского дерматоонколога с

ежеквартальным клиническим и дерматоскопическим осмотрами. При сумме баллов 7 и более необходимо решить вопрос о широком иссечении невуса с обязательной гистологической верификацией.

Шкала BASE-SCRAG

Учитывая все вышеизложенное, создана шкала BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса Шпиц/Рида (табл. 7).

Таблица 7. Шкала BASE-SCRAG для определения показаний для широкого иссечения меланоцитарного невуса Шпиц/Рида

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

Шкала BASE-SCRAG представляет собой математическое суммирование баллов. К сожалению, пациенты с суммой баллов паттернов ≥ 7 имеют 100%-ную необходимость иссечения кожного новообразования. Именно это количество баллов и принято, как пороговое при ее использовании.

Диагностическая информативность шкалы BASE-SCRAG

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

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

Искусственный интеллект в диагностике новообразований кожи у детей и подростков

Для оценки возможности применения искусственного интеллекта в диагностике новообразований кожи у детей и подростков разработана и обучена нейронная сеть по распознаванию меланоцитарных невусов и выполнена ее интеграция в мобильное приложение.

Разработка и обучение нейронной сети, формирование выборок

НС написана на языке программирования Python с использованием фреймворка для машинного обучения TensorFlow 2.0. В модели применена парадигма «обучение с учителем», подразумевающая, что каждый элемент выборки имеет классовую принадлежность. Архитектура сети создана на основе предобученной модели «EfficientNet B7». На сотой эпохе обучения на тестовой выборке была достигнута максимальная точность (83%). Фрагмент модели, разработанной и обученной НС, представлена на рис. 4.

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



Рисунок 4. Фрагмент модели нейронной сети после обучении

Диагностическая информативность нейронной сети

Чувствительность метода составила 73% (сложный невус), 93% (дермальный невус), 100% (голубой невус) и 75% (невус Шпиц/Рида), специфичность — 94%, 82, 98% и 98% соответственно.

С целью анализа связи между несколькими детерминантами, методикой и морфологией (результатирующие признаки — сложный, дермальный и голубой невусы, невус Шпиц/Рида), учитывая мультипликативный эффект взаимодействия, предпринят мультиклассовый ROC анализ и определены AUC: AUC (сложный невус) — $0,79 \pm 0,0049$ [0,652; 0,92], AUC (дермальный невус) — $0,89 \pm 0,0021$ [0,8; 0,98], AUC (голубой невус) — $0,99 \pm 0,0002$ [0,965; 1], AUC (невус Шпиц/Рида) — $0,76 \pm 0,049$ [0,326; 1]. Индекс Юдена был равен 0,67 (сложный невус), 0,75 (дермальный невус), 0,98 (голубой невус) и 0,73 (невус Шпиц/Рида) (рис. 5).

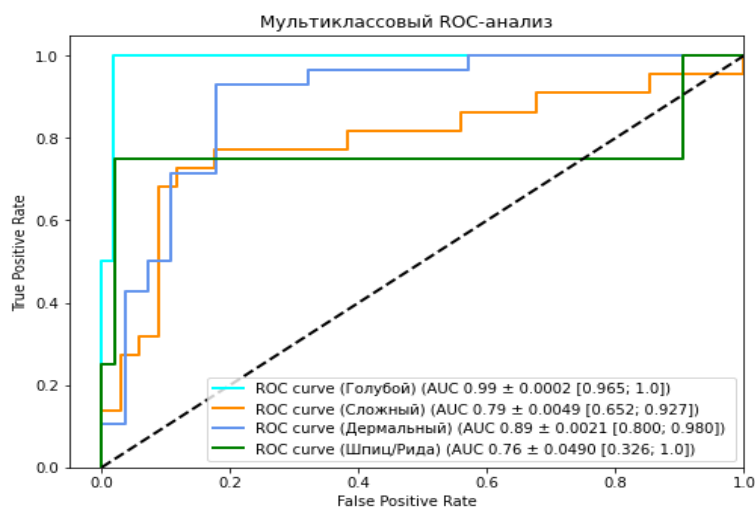


Рисунок 5. Мультиклассовый ROC анализ, значения AUC

Интеграция искусственного интеллекта в мобильное приложение

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

Заключение

Структурно новообразования кожи у детей как врожденного, так и приобретенного генеза, крайне разнообразны, в ряде случаев, дифференциальная диагностика становится затруднительной и требует корректного распознавания патогномичных паттернов элемента путем эпифлюоресцентной микроскопии. Благодаря высокой диагностической информативности метод позволяет на этапе первичного осмотра оценить природу патологии, риск озлокачествления и определить тактику ведения пациента. Отчетливо прослеживаемые эволюционные трансформации невусов у детей и подростков требуют тщательного дифференциально-диагностического подхода с пониманием возможной этапной невогенетической атипии и риска малигнизации того или иного морфологического варианта. Высокий потенциал и большие возможности в качестве вспомогательного метода диагностики меланоцитарных новообразований кожи продемонстрировал искусственный интеллект. Несмотря на ограниченную выборку, в настоящем исследовании представлены большие достижения в информативности этой диагностической методики. Не вызывает сомнения целесообразность дальнейшего изучения и усовершенствования метода путем расширения базы данных тестовой выборки и морфологических вариантов.

ВЫВОДЫ

1. При анализе дерматоскопических паттернов новообразований со сложным невусом коррелировали неровность границ ($p < 0,001$), центральная гиперпигментация (глобулярная / точечная) ($p < 0,001$), с дермальным невусом — гомогенная бесструктурная (амеланотичная) область ($p < 0,001$), типичные глобулы (сгруппированные / рассеянные) ($p < 0,001$) и сосуды по типу «запятой» ($p = 0,001$), с голубым невусом — аспидно-синяя область (гомогенная / с наличием пигментных включений), с невусом Шпиц/Рида — феномен «звездной вспышки» ($p < 0,001$), неровность границ ($p < 0,001$), гомогенная область темно-коричневого / черного цвета ($p < 0,001$) и асимметрия ($p = 0,016$), с капиллярно – лобулярной гемангиомой — гомогенная область розово - красного цвета с изъязвлением / венчиком гиперпластического эпителия ($p < 0,001$).
2. Чувствительность осмотра «невооруженным глазом» новообразования кожи составила 31,6% (95% CI 22,4 – 41,9%), специфичность — 92,3% (95% CI 64 – 99,8%), чувствительность эпилюминесцентной микроскопии — 96,8% (95% CI 91 – 99,3%), специфичность — 84,6% (95% CI 54,6 – 98,1%); $p < 0,0001$.
3. Корреляционный анализ демографических, клинических и дерматоскопических данных пациентов с невусом Шпиц/Рида выявил значимые для диагностики параметры: возраст ребенка старше 11 лет ($p < 0,0001$), площадь образования $\geq 0,38$ см² ($p < 0,01$), паттерны «звездной вспышки» ($p = 0,003$), «неровности границ» ($p < 0,001$), «бело-голубой вуали» ($p < 0,001$), «многокомпонентности» ($p = 0,001$), «ретикулярной сети» ($p < 0,001$), «глобул» ($p < 0,001$) и «сосудистых структур (в виде запятой)» ($p < 0,001$).
4. Расчет коэффициентов правдоподобия и прогностических коэффициентов позволил выделить большие и малые дерматоскопические паттерны, на основе которых создана скоринговая система анализа показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида у детей и подростков и разработана практическая шкала BASE-SCRAG; чувствительность скоринговой системы составила 100%, $p = 0,0003$.
5. Созданная нейронная сеть по распознаванию 4-х типов меланоцитарных невусов кожи (сложный, дермальный, голубой невусы и невус Шпиц) интегрирована в мобильное приложение «Kids nevi», что в комбинации с дерматоскопическим осмотром образования позволяет обеспечить «двойной контроль» и корректную диагностику; чувствительность искусственного интеллекта в диагностике новообразований кожи у детей и подростков составила 73% для сложного, 93% для дермального и 100% для голубого невусов и 75% для невуса Шпиц/Рида, специфичность — 94%, 82, 98% и 98% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КЛГ — капиллярно – лобулярная гемангиома

ИИ — искусственный интеллект

НС — нейронные сети

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

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

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

CI — confidence interval — доверительный интервал

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

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

VS — [v]ersus — против

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изможерова Р. И. Дерматоскопическая картина меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков / Р. И. Изможерова // Сборник материалов I Объединенного конгресса НОДГО и РОДО, Москва, 23-25 ноября 2020. – С. 42.
2. Хабарова Р. И. Опыт применения лазерной термодеструкции в удалении новообразований кожи меланоцитарного генеза у детей и подростков / Р. И. Хабарова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Е. М. Сенчуров, Э. Д. Гумбатова, Е. А. Михайлова, К. М. Борокшинова, Г.А. Сахаутдинов, В.В. Карташова // Материалы российского конгресс «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике», Москва, 27-29 мая 2021. / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021, Т. 20. № 2. – С. 119.
3. Хабарова Р. И. Дерматоскопическая и морфологическая картина меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков / Р. И. Хабарова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Е. А. Михайлова, К. М. Борокшинова // Тезисы VII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2021», Санкт-Петербург, 21-27 июня. – СПб: АНМО «Вопросы онкологии», 2021. – С. 218.
4. **Кулева С. А. Диагностическая информативность дерматоскопического паттерна новообразований кожи у детей и подростков / С. А. Кулева, Р. И. Хабарова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2021, Т. 8, № 4. – С. 14-19. Doi. 10.21682/2311-1267-2021-8-4-14-19.**
5. **Хабарова Р. И. Искусственный интеллект в диагностике доброкачественных новообразований кожи у пациентов детского возраста. Интеграция нейронной сети в мобильное приложение / Р. И. Хабарова, С. А. Кулева // Вопросы онкологии. – 2022, Т.68, № 6. – С. 820-826.**
6. Хабарова Р. И. Лучевая терапия как метод salvage - терапии капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха – Меритта / Р. И. Хабарова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, С. Н. Новиков, Э. Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, Е. А. Михайлова, К. М. Борокшинова // Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия (2). – 2021, Т 2. № 19. – С. 12-17.

Патенты на изобретение

1. Приоритетная справка по заявлению на получение патента Российской Федерации на изобретение «Способ определения показаний для широкого иссечения невуса Шпиц/Рида у детей и подростков» № 202292740 от 07.10.2022 / Д. О. Иванов, С. А. Кулева, **Р. И. Хабарова**, Г. В. Кондратьев.

Программы для ЭВМ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Мобильное приложение для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи у детей «KIDS NEVI» № 2022619810 от 26.05.2022 / А. М. Беляев, И. П. Хабаров, **Р. И. Хабарова**, С. А. Кулева, Т. Ю. Семиглазова, С. А. Проценко, А. С. Артемьева.