

## КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 616.5 – 006.81

### ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Люцко В.В.<sup>1</sup>, Жокина Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Ваша клиника» ООО «БелМедИнвест», г. Москва, Россия, e-mail: [vahaklinika@mail.ru](mailto:vahaklinika@mail.ru)

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 20, г. Москва, Россия, e-mail: [nata-dubrovka@yandex.ru](mailto:nata-dubrovka@yandex.ru)

Меланома представляет собой злокачественное новообразование кожи меланоцитарного генеза, являющееся одной из наиболее агрессивных опухолей нейроэктодермального происхождения, развивающейся из меланоцитов. В основе патологии меланогенеза лежит изменение активности пигментсинтезирующих клеток организма. Проблема фоновых состояний злокачественных новообразований кожи является одним из приоритетных направлений практического здравоохранения и науки. В диагностике меланомы кожи, диспластических невусов и других фоновых состояний необходим внимательный подход к первичному больному и строгое выполнение алгоритмов обследования. Специфичность при диагностике меланомы кожи методом дерматоскопии достаточно высока (в пределах 93,0%), как и при верификации пигментных невусов (в 92,0%). Преимуществом конфокальной сканирующей лазерной эпифлюоресцентной микроскопии является высокая чувствительность и специфичность, а также возможность в проведении послойного изучения кожи для установления масштабов распространения патологического процесса. Наиболее приоритетным остается профилактика их развития, проведение скрининговых исследований и совершенствование методов диагностики на основе результатов научных исследований.

**Ключевые слова:** меланома кожи, диагностика меланомы, этиопатогенез меланомы, дерматоскопия, профилактика меланомы.

### ETIOPATHOGENIC AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF SKIN MELANOMA

Liutsko V.V.<sup>1</sup>, Zhokina N.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Your clinic» Medical Center, Moscow, Russia, e-mail: [vahaklinika@mail.ru](mailto:vahaklinika@mail.ru)

<sup>2</sup>GKH № 20, Moscow, Russia, e-mail: [nata-dubrovka@yandex.ru](mailto:nata-dubrovka@yandex.ru)

Melanoma is a malignant neoplasm of skin melanocytic origin, which is one of the most aggressive tumors of neuroectodermal origin, which develops from melanocytes. Underlying pathology changes in the

activity of melanogenesis is pigmentsinteziruyuschih cells. The problem of background states of malignant tumors of the skin is one of the priorities of practical health and science. In the diagnosis of melanoma , dysplastic nevi , and other background states required a careful approach to the primary patient and strict implementation of algorithms for testing. The specificity for the diagnosis of melanoma using Dermatoscopy high enough (within 93.0 %) as in the pigmented nevi verification ( in 92.0 %). The advantage of laser scanning confocal fluorescence microscopy is a high sensitivity and specificity, and the ability to conduct stratified skin studies to establish the incidence of the pathological process. The first priority remains the prevention of their development , conducting screening and improved diagnostic methods based on the results of scientific research.

**Keywords:** skin melanoma, melanoma diagnosis, etiology and pathogenesis of melanoma, dermoscopy, melanoma prevention.

**Введение.** Кожа человека представляет сложный орган, который отвечает за множество функций организма, в том числе пигментообразования. Меланома представляет собой злокачественное новообразование кожи меланоцитарного генеза, являющейся одной из наиболее агрессивных опухолей нейроэктодермального происхождения, развивающейся из меланоцитов [19]. В последние годы прослеживается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, в том числе меланомой [6, 7, 8]. Известно, что провоцирующими факторами меланомы кожи являются механические травмы и инсоляция, особенно суммарная доза солнечного излучения и солнечные ожоги, полученные в детском возрасте в первые лет жизни [36, 15, 43, 11].

В основе патологии меланогенеза лежит изменение активности пигментсинтезирующих клеток организма. Имеются сведения о роли микроорганизмов в развитии злокачественных новообразований: патогенетические механизмы опухолевого развития процесса могут быть обусловлены способностью бактерий синтезировать канцерогены [12].

По данным гистологических исследований, не более 35,0% меланом развиваются в области меланоцитарных невусов, остальные – de novo на неизменной коже [11]. Риск развития меланомы кожи наиболее высокий, когда у близких родственников большое число диспластических невусов [24]. Имея генетическую предрасположенность к развитию меланомы кожи, не менее 10,0% от всех случаев заболеваний являются семейными. При этом обнаруживались мутации в генах – супрессорах опухолевого роста: p16 (9p21) и CDK4 (12g13) [11]. Способность опухолевых клеток к неконтролируемому росту во многом обусловлена нарушением межклеточных контактов. Достоверность развития меланомы кожи возрастает у лиц, имеющих более 50 невусов диаметром свыше 2 мм. В случае, когда хотя бы один из 50 невусов является диспластическим, то риск развития меланомы увеличивается в десять

раз [28]. Высокому риску развития меланомы подвержены люди с врожденными невусами (родимыми пятнами), особенно гигантскими, которые служат фоновым состоянием для развития меланомы.

Проблема фоновых состояний злокачественных новообразований кожи является одним из приоритетных направлений практического здравоохранения и науки [14].

Меланома, имея возможность агрессивного течения, часто поражает лимфатические узлы. По данным зарубежных авторов, с увеличением возраста снижается частота поражения регионарных лимфатических узлов по сравнению с пациентами молодого возраста [35]. Известно, что регрессия первичной опухоли повышает риск развития метастазов в СЛУ, особенно у мужчин [30,42], что способствует быстрому летальному исходу.

В диагностике меланомы кожи, диспластических невусов и других фоновых состояний необходим внимательный подход к первичному больному и строгое выполнение алгоритмов обследования. В то же время каждый врач должен заниматься пропагандой современных методов профилактики, диагностики и лечения злокачественных новообразований. В связи с высокой частотой регистрации запущенных форм злокачественных новообразований кожи в последние годы, как и прежде, большое внимание уделяется развитию диагностических возможностей.

*Визуальная* диагностика меланомы кожи возможна при частой встречаемости данной патологии в практике специалиста [21].

*Макроскопически* диспластические невусы отличаются от меланомы кожи плоскими и возвышенными участками на поверхности. На что следует обратить внимание при верификации диагноза. *Цитологическая* диагностика является одной из ведущих методов в адекватной диагностике первичной меланомы кожи. Морфологическое подтверждение диагноза можно получить менее травматичным способом с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии. Морфологическое исследование широко используется в практике онкодерматологии [16]. В 2011 году частота морфологического подтверждения диагноза злокачественного новообразования кожи в Российской Федерации была достаточно высокой, составив 99,0% [8].

В настоящее время в области диагностики меланомы кожи имеется широкий спектр диагностических возможностей. К примеру, имеется ряд методических исследований, основанных на различных подходах к решению данной проблемы. К ним можно отнести спектр диагностических исследований, как *радиофосфорная*

диагностика. Хотя данный метод даёт большое число ложноположительных результатов у больных с доброкачественными пигментными невусами, имеет определенную ценность в диагностике. К наиболее современным методам неинвазивной диагностики меланомы кожи на ранних стадиях ее развития относятся: эпилюминисцентная микроскопия (дерматоскопия), инфракрасная спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, высокочастотный ультразвук, оптическая когерентная томография, флуоресцентная диагностика. В России практически отсутствует опыт по использованию эпилюминисцентной и флуоресцентной дерматоскопии для выявления меланомы на ранней стадии развития, включая группы высокого риска возникновения меланомы кожи [13].

*Дерматоскопия, или эпилюминесценция* представляет собой поверхностную микроскопию, являясь вспомогательным в диагностике ранних форм первичных меланом кожи на основании системы ABSDE, однако не позволяет оценить объем опухолевого процесса [20]. Дерматоскопия получила широкое применение в диагностике меланомы кожи, о чем свидетельствуют труды отечественных и зарубежных авторов, а также другие виды современного исследования, позволяющие с наиболее высокой достоверностью верифицировать диагноз [37]. Причем дерматоскопия используется не только для ранней и дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований, но и для диагностики неонкологических заболеваний кожи и контроля их излеченности [23].

Специфичность при диагностике меланомы кожи методом дерматоскопии достаточно высока (в пределах 93,0%), как и при верификации пигментных невусов (в 92,0%) [31]. При дерматоскопии следует обратить внимание на наличие пигментной сетки, глобулы, точек, что свидетельствует о меланоцитарном характере поражения, т.е. придерживаться правила семи признаков, состоящих из, так называемых, «больших» и «малых» признаков, позволяющих оценивать по бальной системе. Их отсутствие позволяет рассуждать о других патологических процессах кожи и подкожной клетчатки.

По результатам научных исследований, люменисцентная дерматоскопия является важным информационным инструментом при проведении дифференциальной диагностики пигментных образований кожи [26]. Широкое внедрение дерматоскопии в дерматологическую практику за рубежом позволило повысить выявляемость меланомы

кожи на ранних стадиях и уменьшить число случаев хирургического удаления доброкачественных невусов [38].

Отечественными авторами отмечен высокий уровень выявления *раково-тестикулярных антигенов* в клетках меланомы человека [10]. Однако данный метод не является высокодостоверным в верификации диагноза в связи с тем, что они могут обнаруживаться и при других онкологических заболеваниях.

*Фокальная лазерная сканирующая микроскопия* позволяет выявить признаки, характерные для пигментной формы базально-клеточного рака кожи [9]. Применение поверхностной эпилюминисцентной микроскопии позволяет значительно уменьшить число ложноположительных результатов диагностики меланомы кожи, повысив показатель специфичности в группе с немеланоцитарными пигментными новообразованиями с 72% до 92,3%, при клиническом подозрении на меланому кожи дерматоскопическое исследование позволяет уточнить диагноз в 100%. Микродерматоскопия применяется для оценки состояния микрососудистой сети пигментных новообразований [22].

*Лазерная конфокальная сканирующая микроскопия* (КЛСМ) также позволяет проводить послойное изучение кожи с целью установления распространения патологического процесса, изменение сосудистого рисунка. Преимуществом данного вида диагностики является ее высокая чувствительность и специфичность. К примеру, данный способ позволяет верифицировать диагноз базальноклеточного рака кожи в пределах 98% [34]. Кроме того, данный вид микроскопического исследования кожи отличается безопасностью для организма, а соответственно можно использовать многократно, что представляет чрезвычайную актуальность раннего выявления как первичной меланомы кожи, так и ее рецидивов [25]. Кроме того, этот метод позволяет исследовать морфологию разных клеток, и даже определить размер и форму клеточных и субклеточных структур [33]. Большое количество меланина, представленного в меланоцитарных очагах, придает пигмент новообразованиям кожи (невусы, меланома), что представляется идеальным в плане диагностики методом прижизненной КЛСМ [41].

К одним из современных методов диагностики новообразований кожи можно отнести *ультразвуковое сканирование*, которое позволяет изучить эхо структуру не только кожи, но и подкожной клетчатки [3]. *Эхография* - исследование имеет определённое значение для установления степени местного распространения

первичных меланом кожи, особенно при нодулярных формах. Причем результаты эхографии высоко *коррелируют* с данными *гистологического* исследования. Однако наличие в некоторых случаях под меланомой клеток остаточного невуса или клеток лимфоидного инфильтрата может привести к искажению толщины опухоли по данным УЗИ [1]. Преимущество ультразвукового исследования заключается еще в том, что возможность определить глубину распространения меланомы позволяет выбрать тактику предоперационного периода. Цифровое ультразвуковое сканирование кожи позволяет расширить возможности, получить более детальную информацию в то же время является одним из инструментов научных исследований [2]. Преимущество применения в практическом здравоохранении ультразвукового сканирования кожи является еще в том, что позволяет вести контроль за размерами объемного процесса и эффективностью проводимой терапии не только в очаге поражения, но и контроль за периферическими лимфоузлами [40].

*Рентгенологическая* диагностика позволяет не только диагностировать первичную меланому кожи, но и определить глубину прорастания опухоли. *Когерентная томография* с более высокой точностью позволяет определить глубину и степень инвазии опухоли, оценить характеристику слоев и степень однородности в очаге поражения позволяет оптическая когерентная томография. Данный вид диагностики используется как один из современных неинвазивных методов диагностики и возможностей диспансерного наблюдения пациента с целью своевременного выявления рецидивов, либо метастазов, а также проведения контроля терапии [4].

*Сонно-доплерографическое томографическое* исследование позволяет выявить эхоструктуру. К примеру, при меланоме кожи характерна пониженная эхогенность. Ультразвуковая томография и доплерометрия хорошо зарекомендовали себя при диагностике узловых форм меланомы кожи. В последние годы в рамках научно-технической программы «Разработка и внедрение в медицинскую практику новых методов и средств диагностики и лечения онкологических и других заболеваний» оценена *динамика цитокинов Th1 и Th2 типов иммунного ответа* в сыворотке крови у больных диссеминированной меланомой кожи [5].

В целях своевременного выявления злокачественного процесса в коже, в том числе меланомы, необходимо более тщательно осматривать и подвергать неинвазивным методам диагностики любые внешние подозрительные

новообразования. При выявлении «малых» симптомов меланомы кожи, необходимо провести качественный сбор анамнеза и весь спектр диагностического исследования, которым располагает учреждение. При отсутствии такой возможности направлять пациентов в специализированное онкологическое учреждение. При опросе следует уточнить время появления и изменений в очаге поражения в динамике, если оно имело место. В случае подтверждения диагноза меланомы кожи (по показаниям хирургическая биопсия лимфоузлов) и прощупывании лимфатических узлов, обязательным диагностическим аспектом является рентгенография грудной клетки, КТ (компьютерная томография) и МРТ (магнитно-резонансная томография) всего тела. По данным гистологических исследований, не более 35% меланом развиваются на месте предсуществующих невусов, остальные – *de novo* на неизменной коже [32]. В то же время, если диагноз пигментного невуса оказывается ошибочным, то его удаление в целях избегания развития меланомы кожи, может привести к ее диссеминированному распространению, придав агрессивность росту опухоли [32].

Для качественной и своевременной диагностики меланомы кожи должен быть комплексный подход [40]. В ряде случаев меланомы, развившиеся на фоне диспластических невусов, имеют отличительные черты, которые описаны в источниках литературы под названием «меланома *in situ*» [39].

Известно также, что на фоне диспластических невусов может сформироваться внутридермальный невус, напоминающий инволюцию меланоцитов [17]. Однако ряд патологических состояний, как диспластический невус и себорейный кератоз соответствуют данным критериям, что свидетельствует о необходимости совершенствования методов диагностики новообразований кожи [27]. Существуют также и другие методы диагностики меланомы кожи, как *радионуклидное исследование*, которое заключается в способности радионуклидов или меченых ими биологических субстратов накапливаться в тканях. *Иммуногистохимические методы* - сочетание гистохимических и иммунологических основы, что позволяет получить информацию о состоянии системы апоптоза и уточнить межклеточные взаимоотношения.

*Молекулярно-генетические исследования* позволяют выделять специфические или первичные изменения хромосомные аномалии кариотипа, которые характерны для определённых вариантов лейкозов и солидных злокачественных новообразований. Чаще диагностические трудности представляют меланомы, развивающиеся на коже *de novo*. При дифференциальной диагностике диспластических невусов и

доброкачественных невусов помогает более пестрая окраска первых, что свидетельствует о начале трансформации в злокачественную [18].

**Заключение.** Таким образом, современная медицина располагает широким спектром диагностических возможностей для своевременного выявления меланомы кожи и диспластических невусов, а также оказания качественной медицинской помощи населению. В диагностике злокачественных новообразований кожи, как в прочем, и других нарушений пигментации кожи необходим комплексный поэтапный подход. В настоящее время уже установлены четкие морфологические критерии радиального и вертикального роста меланомы, однако признаки ее микростадирования еще несовершенны. Преимуществом конфокальной сканирующей лазерной элюминесцентной микроскопии является высокая чувствительность и специфичность, а также возможность в проведении послойного изучения кожи для установления масштабов распространения патологического процесса. Однако данных по диагностике меланомы кожи и диспластических невусов с ее использованием в доступной литературе недостаточно.

Наиболее приоритетным остается профилактика их развития, проведение скрининговых исследований и совершенствование методов диагностики на основе результатов научных исследований. Одним из первых диагностических тестов следует отдать предпочтение биопсии кожи, путем соскоба поверхностных слоёв кожи, для микроскопического исследования содержимого, полученного под местной анестезией. В практическом здравоохранении для диагностики метастатической меланомы чаще применяется аспирационная биопсия опухоли.

При диагностике меланомы кожи имеет место целесообразности применения клинико-морфологической классификации данных опухолей. в целях профилактики развития меланомы кожи необходимо своевременно выявлять генетическую предрасположенность, фоновые состояния кожи. В случае их выявления, вести диспансерное наблюдение с проведением спектра диагностических исследований. Избегать инсоляции, особенно в детском возрасте.

#### Список литературы

1. Анисимов В.В. Меланома кожи. Ч.1 / В.В. Анисимов, Р.И. Вагнер, А.С. Барчук. – СПб.: Наука, 1995. – 151 с.



2. Безуглый А.П. Ультразвуковое исследование кожи, принципы и возможности метода: Альманах клинической медицины. Т. IX / А.П. Безуглый, Л.Е. Ахмедова, А.М. Эйри, П.А. Белков - ГУП «Брянское областное полиграфическое объединение». М., 2006. – С. 20 - 23.
3. Варданян К.Л. Инновационные неинвазивные методы оценки морфофункционального состояния кожи / К.Л. Варданян, С.Б. Ткаченко, Е.А. Василевская, Т.С. Кузьмина, Е.В. Иванова // Эксперимент. и клин. Дерматокосметология. – 2009. - № 1. – С. 3 - 8.
4. Дерпалюк Е.Н. Возможности оптической когерентной томографии в прижизненной диагностике базалиомы (Часть I) / Е.Н. Дерпалюк, Г.А. Петрова, Н.Д. Гладкова, К.С. Петрова, Р.Р. Иксанов, В.А. Каменский // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2006. – № 4. – С. 2 - 7.
5. Закурдяева И.Г. Диссеминированная меланома кожи. (обзор литературы) / И.Г. Закурдяева, А.Ф. Цыб // Сибирский онкологический журнал. - 2011. – Т. 1, № 43. – С. 70 - 76.
6. Иванова М.А. Злокачественные новообразования кожи в Российской Федерации в 2000 – 2007 гг. // Актуальные проблемы профилактической и реабилитационной медицины: межрегиональный сборник научных работ с международным участием. - СП-Принт, 2009. – С. 71 - 72.
7. Иванова М.А. Огрызко Е.В. К вопросу о заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи в Российской Федерации // Актуальные проблемы профилактической и реабилитационной медицины: межрегиональный сборник научных работ с международным участием. - СП-Принт, 2009. – С. 72 - 73.
8. Иванова М.А, Огрызко Е.В., Волгин В.Н., Кабанова М.А. Заболеваемость меланомой кожи в Российской Федерации в 2011 году // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященные 90-летию образования Витебского областного клинического кожно-венерологического диспансера. - Витебск: ВГМУ, 2013. - С. 33 - 36.
9. Индолова Н.И. Современные методы неинвазивной диагностики новообразований кожи / Н.И. Индолова, Т.С. Кузьмина, Н.Н. Потекаев, С.Б. Ткаченко, А.А. Колобяков, К.Л. Варданян, Е.А. Королева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2010. - № 1. - С. 34 - 37.

10. Михайлова И.Н. Экспрессия раково-тестикулярных антигенов в клетках меланомы человека / И.Н. Михайлова, Д.А. Ковалевский, О.С. Бурова, В.А. Голубева, Л.Ф. Морозова, Е.С. Воронина, И.А. Утяшев, Г.С. Аллахвердян, С. Субраманиан, Т.Т. Кондратьева, Е.А. Черемушкин, С.Л. Киселев, Л.В. Демидов, А.Ю. Барышников, Р.Ш. Бибилашвили // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - Т. 1, № 37. - С. 29 - 39.
11. Мордовцев В.Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи / В.Н. Мордовцев, В.В. Мордовцева. - Москва. Издательство «Наука», 2004. – 174 с.
12. Сенчукова М.А. О роли бактерий в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований / М.А. Сенчукова, А.А. Стадников // Сибирский онкологический журнал. - 2009. – Т. 2, № 32. - С. 79 - 85.
13. Соколов Д.В. Дерматоскопия в ранней диагностике и скрининге меланомы кожи: Автореф. дисс. докт.мед.наук. - Москва. 2009.
14. Соколова А.В. Клиническая дифференциальная диагностика меланоцитарных невусов кожи с применением метода поверхностной дерматоскопии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Екатеринбург. 2003.
15. Суколин Г.И. Клиническая дерматология. (Краткий справочник по диагностике и лечению дерматозов). - СПб., ГИПК «Ленинздат», 1997. – 384 с.
16. Цветкова Г.М. Пато-морфология болезней кожи: Руководство для врачей / Г.М. Цветкова, В.В. Мордовцева, А.М. Вавилов, В.Н. Мордовцев - М.: Медицина, 2003. - 496 с.
17. Червонная Л.В. Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика меланоцитарных новообразований кожи / Л.В. Червонная, А.А. Колобяков // Эксперимент. и клин. Дерматокосметология. – 2005. - № 2. - Р. 34 - 42.
18. Червонная Л.В. Лентигиозная меланоцитарная дисплазия (диспластический невус) и минимальная меланома / Л.В. Червонная // Эксперимент. и клин. Дерматокосметология. – 2005. - № 4. - С. 42 - 45.
19. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2003 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2004. – 84 с.
20. Balch С.М. A new American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma / С.М. Balch, А.С. Buzaid, М.В. Atkuis, N. Cascinelli, D.G. Coit, I.D. Fleming, A. Jr. Houghton, J.M. Kirkwood, M.F. Mihm, D.L. Morton, D. Reintgen, M.I.

- Ross, A. Sober, S.J. Soong, J.A. Thompson, J.F. Thompson, J.E. Gershenwald, K.M. McMasters // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88, № 6 – P. 1484 – 1491.
21. Brochez L. Diagnostic ability of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesion / L. Brochez, E. Verhaeghe, L. Bleyen, J.M. Naeyaert // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – Vol. 44, № 6. - P. 979 – 986.
22. Busam K.J. Detection of clinically amelanotic malignant melanoma and assessment of its margins by in vivo confocal scanning laser microscopy / K.J. Busam, K. Hester, C. Charles, D.L. Sachs, C.R. Antonescu, S. Gonzalez, A.C. Halpern // *Arch Dermatol.* - 2001. – Vol. 137, № 7. – P. 923 - 929.
23. Carli P. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the "dermoscopy era": a retrospective study 1997-2001 / P. Carli, V. De Giorgi, E. Crocetti // *Br J Dermatol.* – 2004. - № 150. – P. 687 - 692.
24. Clark W.H., Goldman L.I., Mastrangelo M.J. Human malignant melanoma. – N.Y., 1979. – 509 p.
25. Gangley R. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: A prospective study / R. Gangley // *Dermatology*. – 2007. - № 215. – P. 365 - 372.
26. Gerger A. Automated epiluminescence microscopy-tissue counter analysis using CART and 1-NN in the diagnosis of melanoma A. / Gerger, W. Stolz, R. Pompl, J. Smolle // *Skin Res Technol.* - 2003. - № 9. – P. 105 - 110.
27. Grob J.J. How to detect melanoma among thousands of nevi? // Presented at: Twentieth World Congress of Dermatology. (Paris, July 1-5, 2002). – Paris, 2002.
28. Holly E. Number of melanocytic nevi as a risk factor for malignant melanoma / E. Holly, J. Kelly, S. Shpall, S. Chin // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1987. - № 17. – P. 459 – 468.
29. Jamora M. Improved identification of potentially dangerous pigmented skin lesions by computerized image analysis / M. Jamora, B. Wainwright, S. Meehan, J. Bystryn // *Arch Dermatol.* - 2003. - № 139. – P. 195 - 198.
30. Kaur C. The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status / C. Kaur., R.J. Thomas, N. Desai // *J. Clin. Pathol.* - 2008. - № 61. – P. 297 – 300.
31. Malvehy J. Dermatoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermatoscopy Society / J. Malvehy, S. Puig, G. Argenziano // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol. 57, № 1. - P. 84 - 95.

32. Marks R. A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma / R. Marks, D. Dorevichh, I. Mason // *Austr. J. Dermatol.* – 1990. – № 31. – P. 77 - 80.
33. Meyer L.E. New prospects in dermatology: fiber-based confocal scanning laser microscopy/ L.E. Meyer, N. Otberg, H. Richter, W. Sterry [et al.] // *Laser Physics.* - 2006. – Vol. 16, № 5. - P. 758 — 764.
34. Nori S. Sensitivity and specificity of reflectance – mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: A multicentre study / S. Nori, S. Gonzales // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. - № 6. – P. 923 - 930.
35. Page A.J. Increasing Age Is Associated with Worse Prognostic Factors and Increased Distant Recurrences despite Fewer Sentinel Lymph Node Positives in Melanoma / A.J. Page, A. Li, A. Hestley // *Int. J. Surg. Oncol.* – 2012. 2012:456987. doi: 10.1155/2012/456987. Epub 2012 Mar 18.
36. Psaty E.L. Defining the patient at high risk of melanoma / E.L. Psaty, A. Scope, A.C. Halpern, A.A. Marghoob // *International Journal of dermatology.* – 2010. - № 49. – P. 362 - 376.
37. Piccolo D. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study / D. Piccolo, A. Ferrari, K. Peris, R. Daidone, B. Ruggeri, S. Chimenti // *Br J Dermatol.* - 2002. - № 147. – P. 481 - 486.
38. Salerni G. Correlation among dermoscopy, confocal reflectance microscopy, and histologic features of melanoma and basal cell carcinoma collision tumor / G. Salerni, L. Lovatto, C. Carrera, J. Palou, L. Alos, J.A. Puig-Butille, C. Badenas, J. Malvehy, S. Puig // *Dermatol Surg.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 275 - 279.
39. Tron V.A. Malignant melanoma in situ / V.A. Tron, R.L. Bamyill, M.C. Mihmir // *Human Pathol.* – 1990. – Vol. 21. – № 12. – P. 1202 – 1205.
40. Schmid – Werndther M. Ultrasound scanning in dermatology / M. Schmid – Werndther, W. Burgdorf // *Arch Dermatol.* – 2005. – № 141. – P. 217 - 224.
41. Serup J. Handbook of non-invasive methods and the skin. 2nd ed / J. Serup, G.B.E. Jemec, G.L. Grove // *CRC Press.* - 2006. - № 32. – P. 267 — 276.
42. Taylor R.C. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma / R.C. Taylor, A. Patel, K.S. Panageas // *J. Clin. Oncol.* - 2007. – Vol. 1. – № 7. – P. 869 – 875.

43. Whiteman D.C. Childhood exposure as risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiological studies / D.C. Whiteman, C.A. Whiteman, A.C. Green // *Cancer Causes Control.* – 2001. - № 12. – P. 69 – 82.

#### References

1. Anisimov V.V., Vagner R.I., Barchuk A.S. *Melanoma kozhi. Ch.1* [Melanoma skin. P.1]. SPb.: Nauka, 1995. 151 p.
2. Bezuglyj A.P., Ahmedova L.E., Jejri A.M., Belkov P.A. *Ul'trazvukovoe issledovanie kozhi, principy i vozmozhnosti metoda: Al'manah klinicheskoy mediciny. T. IX* [Ultrasound examination of the skin, the principles and possibilities of the method: Almanac of clinical medicine. T.IX]. M., 2006. P. 20 - 23.
3. Vardanjan K.L., Tkachenko S.B., Vasilevskaja E.A., Kuz'mina T.S., Ivanova E.V. *Jeksperiment. i klin. Dermatokosmetologija.* 2009, no. 1, pp. 3 - 8.
4. Derpaljuk E.N., Petrova G.A., Gladkova N.D., Petrova K.S., Iksanov R.R., Kamenskij V.A. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja dermatokosmetologija.* 2006, no. 4, pp. 2 - 7.
5. Zakurdjaeva I.G., Cyb A.F. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2011, Vol. 1, no. 43, pp. 70 - 76.
6. Ivanova M.A. *Aktual'nye problemy profilakticheskoy i reabilitacionnoj mediciny: mezhregional'nyj sbornik nauchnyh rabot s mezhdunarodnym uchastiem* (Actual problems of preventive medicine and rehabilitation: an interregional collection of scientific works with international participation). SP-Print, 2009.
7. Ivanova M.A. Ogryzko E.V. *Aktual'nye problemy profilakticheskoy i reabilitacionnoj mediciny: mezhregional'nyj sbornik nauchnyh rabot s mezhdunarodnym uchastiem* (Actual problems of preventive medicine and rehabilitation: an interregional collection of scientific works with international participation). SP-Print, 2009.
8. Ivanova M.A., Ogryzko E.V., Volgin V.N., Kabanova M.A. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennye 90-letiju obrazovanija Vitebskogo oblastnogo klinicheskogo kozhno-venerologicheskogo dispansera* (Proceedings of the scientific). Vitebsk: VGMU, 2013.
9. Indolova N.I., Kuz'mina T.S., Potekaev N.N., Tkachenko S.B., Kolobjakov A.A., Vardanjan K.L., Koroleva E.A. *Sovremennye metody neinvazivnoj diagnostiki*

- novoobrazovaniy kozhi. Jeksperimental'naja i klinicheskaja dermatokosmetologija*. 2010, no. 1, pp. 34 - 37.
10. Mihajlova I.N., Kovalevskij D.A., Burova O.S., Golubeva V.A., Morozova L.F., Voronina, I.A. Utjashev E.S., Allahverdjan G.S, Subramanian S., Kondrat'eva T.T., Cheremushkin E.A., Kiselev S.L., Demidov L.V., Baryshnikov A.Ju., Bibilashvili R.Sh. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010, Vol. 1, no. 37, pp. 29 - 39.
  11. Mordovcev V.N. *Nasledstvennye bolezni i poroki razvitija kozhi* [Hereditary diseases and malformations of the skin]. Moskva, 2004. 174 p.
  12. Senchukova M.A., Stadnikov A.A. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009, Vol. 2, no. 32, pp. 79 - 85.
  13. Sokolov D.V. *Dermatoskopija v rannej diagnostike i skrininge melanomy kozhi: Avtoref. diss. dokt.med.nauk*. Moskva. 2009.
  14. Sokolova A.V. *Klinicheskaja differencial'naja diagnostika melanocitarnyh nevusov kozhi s primeneniem metoda poverhnostnoj dermatoskopii: Avtoref. diss. kand. med. nauk*. Ekaterinburg. 2003.
  15. Sukolin G.I. *Klinicheskaja dermatologija. (Kratkij spravocnik po diagnstike i lechenijudermatozov)* [Clinical Dermatology. (Quick Reference diagnstike and lecheniyudermatozov)]. SPb., 1997. 384 p.
  16. Cvetkova G.M, Mordovceva V.V., Vavilov A.M., Mordovcev V.N. *Pato-morfologija boleznej kozhi: Rukovodstvo dlja vrachej* [Pathological morphology of skin diseases: a guide for physicians]. M.: Medicina, 2003. 496 p.
  17. Chervonnaja L.V., Kolobjakov A.A. *Jeksperiment. i klin. Dermatokosmetologija*. 2005, no. 2, pp. 34 - 42.
  18. Chervonnaja L.V. *Jeksperiment. i klin. Dermatokosmetologija*. 2005, no. 4, pp. 42 - 45.
  19. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2003 godu* [Status of cancer care in Russia in 2003]. M., 2004. 84 p.
  20. Balch C.M., Buzaid A.C., Atkius M.B., Cascinelli N., Coit D.G., Fleming I.D., Houghton A. Jr., Kirkwood J.M., Mihm M.F., Morton D.L., Reintgen D., Ross M.I., Sober A., Soong S.J., Thompson J.A., Thompson J.F., Gershenwald J.E., McMasters K.M. *Cancer*. 2000, Vol. 88, no. 6, pp. 1484 – 1491.
  21. Brochez L., Verhaeghe E., Bleyen L., Naeyaert J.M. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, Vol. 44, no. 6, pp. 979 – 986.

22. Busam K.J., Hester K., Charles C., Sachs D.L., Antonescu C.R., Gonzalez S., Halpern A.C. *Arch Dermatol.* 2001, Vol. 137, no. 7, pp. 923 - 929.
23. Carli P., De Giorgi V., Crocetti E. *Br J Dermatol.* 2004, no. 150, pp. 687 - 692.
24. Clark W.H., Goldman L.I., Mastrangelo M.J. *Human malignant melanoma.* N.Y., 1979. 509 p.
25. Gangley R. *Dermatology.* 2007, no. 215, pp. 365 - 372.
26. Gerger A., Stolz W., Pompl R., Smolle J. *Skin Res Technol.* 2003, no. 9, pp. 105 - 110.
27. Grob J.J. Presented at: Twentieth World Congress of Dermatology. Paris, 2002.
28. Holly E., Kelly J., Shpall S., Chin S. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987, no. 17, pp. 459 – 468.
29. Jamora M., Wainwright B., Meehan S., Bystry J. *Arch Dermatol.* 2003, no. 139, pp. 195 - 198.
30. Kaur C., Thomas R.J., Desai N. *J. Clin. Pathol.* 2008, no. 61, pp. 297 – 300.
31. Malvey J., Puig S., Argenziano G. *J Am Acad Dermatol.* 2007, Vol. 57, no. 1, pp. 84 - 95.
32. Marks R., Dorevichh D., Mason I. *Austr. J. Dermatol.* 1990, no. 31, pp. 77 - 80.
33. Meyer L.E., Otberg N., Richter H., Sterry W. [et al.] *Laser Physics.* 2006, Vol. 16, no. 5, pp. 758 — 764.
34. Nori S., Gonzales S. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, no. 6, pp. 923 - 930.
35. Page A.J., Li A., Hestley A. *Int. J. Surg. Oncol.* 2012, 2012:456987. doi: 10.1155/2012/456987. Epub 2012 Mar 18.
36. Psaty E.L., Scope A., Halpern A.C., Marghoob A.A. *International Journal of dermatology.* 2010, no. 49, pp. 362 - 376.
37. Piccolo D., Ferrari A., Peris K., Daidone R., Ruggeri B., Chimenti S. *Br J Dermatol.* 2002, no. 147, pp. 481 - 486.
38. Salerni G., Lovatto L., Carrera C., Palou J., Alos L., Puig-Butille J.A., Badenas C., Malvey J., Puig S. *Dermatol Surg.* 2011, Vol. 37, no. 2, pp. 275 - 279.
39. Tron V.A., Bamyill R.L., Mihmir M.C. *Human Pathol.* 1990, Vol. 21, no. 12, pp. 1202 – 1205.
40. Schmid – Werndther M., Burgdorf W. *Arch Dermatol.* – 2005, no. 141, pp. 217 - 224.
41. Serup J., Jemec G.B.E., Grove G.L. *CRC Press.* 2006, no. 32, pp. 267 — 276.
42. Taylor R.C., Patel A., Panageas K.S. *J. Clin. Oncol.* 2007, Vol. 1, no. 7, pp. 869 – 875.
43. Whiteman D.C., Whiteman C.A., Green A.C. *Cancer Causes Control.* 2001, no. 12, pp. 69 – 82.