

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

На правах рукописи

Провизион Антон Николаевич

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО
ПОДХОДА К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ
ПРОЛИФЕРАЦИЯМИ КОЖИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ВИРУСОМ
ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант –
доктор медицинских наук, профессор
Проценко Татьяна Виталиевна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 01.011.03
Золотухин С.Э.

Донецк – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Механизм повреждающего действия вируса папилломы человека на кожу и слизистые	18
1.2. Клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности ВПЧ- индуцированных пролифераций кожи.....	26
1.3 Современные подходы к ведению себорейного кератоза.....	38
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Общая характеристика клинического материала и дизайн исследования.....	48
2.2 Биофизические методы.....	52
2.3. Иммунологический метод	56
2.4. Генетические методы.....	58
2.5. Статистические методы.....	59
РАЗДЕЛ 3. ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ВПЧ-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПРОЛИФЕРАЦИЙ КОЖИ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ.....	66
РАЗДЕЛ 4. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА.....	76
РАЗДЕЛ 5. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ	92
5.1. Клинико-эпидемиологические особенности СК у дерматологических больных	92
5.2. Клинико-эпидемиологические особенности СК у больных с ХОБЛ	105
5.3. Клинико-эпидемиологические особенности СК у больных с онкопатологией кишечника	122

5.4. Клинико-эпидемиологические особенности СК у больных без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии	136
5.5. Клинико-эпидемиологические особенности СК у больных с метаболическими нарушениями	147
РАЗДЕЛ 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И БЕЗ НЕЕ.....	171
РАЗДЕЛ 7. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СЕБОРЕЙНЫМ КЕРАТОЗОМ.....	185
РАЗДЕЛ 8. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СЕБОРЕЙНЫМ КЕРАТОЗОМ	194
РАЗДЕЛ 9. ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ СЕБОРЕЙНЫМ КЕРАТОЗОМ.....	200
9.1. Методика лечения СК.....	201
9.2. Ближайшие результаты лечения.....	205
9.3. Отдаленные результаты лечения.....	219
9.4. Общие принципы прогнозирования развития соматической патологии у больных СК.....	220
9.5. Общие принципы прогнозирования развития МН у больных СК	227
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	236
ВЫВОДЫ	253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	258
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	259
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	260

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Себорейный кератоз (СК) – доброкачественная эпителиальная пролиферация кожи, в 88,8% случаев обусловленная вирусом папилломы человека (ВПЧ) (HPV 5, 9, 49, 92, 96 типы) [2, 37, 45, 101, 159], возникающая, как правило, у лиц старше 50 лет [7, 8, 9, 13, 118, 120, 337]. Проведенными ранее исследованиями было показано, что активация в коже ВПЧ связана со снижением неспецифической устойчивости кожи вследствие разнообразных экзо- и эндогенных причин: генетической предрасположенности, метаболических нарушений (МН), предшествующей избыточной инсоляции и др. [3, 7, 8, 11, 28, 38, 67, 88, 96, 100, 142, 155, 186, 199, 363, 371, 372]. Было показано, что СК может предшествовать клиническим проявлениям онкопатологии или развиваться одновременно с ней (аденокарциномы толстого кишечника, желудка, поджелудочной железы, печени, реже – рак предстательной железы, мочевого пузыря, матки, яичника, злокачественные лимфомы и др.) [19, 43, 75, 119, 120, 203, 232, 254, 299, 303, 323, 342, 358]. Клинические проявления СК достаточно гетерогенны, могут мимикрировать меланому, некоторые виды невусов и новообразований кожи, что иногда затрудняет их своевременную диагностику [56, 80, 129, 141, 149, 189, 199, 200, 203, 204, 221, 223, 251, 259, 349, 350, 351, 365, 374]. В последние десятилетия появились многочисленные исследования по высокочастотной ультразвуковой визуализации и дерматоскопии СК, направленные на раннюю верификацию новообразований кожи [22, 23, 24, 173, 226, 243, 264, 268, 280, 298, 366]. СК часто воспринимают лишь как эстетическую проблему, применяя различные методы эксцизии и обсуждая их эффективность [21, 23, 94, 167, 178, 179, 217]. В то же время изучение клинических особенностей СК (преимущественных зон поражений, клинико-дерматоскопических паттернов) и установление взаимосвязи с соматической патологией может способствовать ее раннему выявлению и оптимизации лечебной тактики, что, в свою очередь, может сохранить

трудоспособность и жизнь пациента. Комплексный персонифицированный подход к ведению больных СК с учетом выявленных триггерных факторов может способствовать достижению не только стойкого клинического результата, но и максимального эстетического эффекта.

Степень разработанности темы

Несмотря на распространенность СК с поражением до 100% лиц пожилого и старческого возраста, до настоящего времени нет единого мнения о причинах, «запускающих» чрезмерную пролиферацию и нарушения дифференцировки кератиноцитов. Обсуждается роль возраст-ассоциированных иммунологических нарушений [89, 98–102], МН и гипоксии [177, 201, 303, 311, 324, 342, 345, 347], избыточной предшествующей инсоляции [171, 176, 181, 235, 319], генетической детерминированности [28, 133, 194, 287, 297, 300, 334]. Ранее проведенными исследованиями было показано, что злокачественные клетки некоторых опухолей синтезируют биологически активные вещества (трансформирующий фактор роста- α , эпидермальный фактор роста и др.), влияющие на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [114, 258, 279, 307]. Данные о возможной малигнизации СК крайне противоречивы [129, 141, 149, 203, 218, 305, 352, 357, 370]. Несмотря на клиническую гетерогенность СК, нет сведений об их клинико-эпидемиологических и дерматоскопических особенностях при различной соматической патологии.

Все вышеперечисленное определяет актуальность работы и её практическую значимость, а также служит обоснованием её цели и задач.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Изучение гендерных и возрастных клинико-эпидемиологических и патогенетических особенностей хронических распространенных дерматозов, разработка стратегии персонифицированной терапии, профилактики и реабилитации» (государственная регистрация УН

21.02.04.). Диссертант выполнил фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный разработке концепции оптимизации ведения больных СК.

Цель исследования: разработка стратегии персонифицированного ведения и повышения эффективности лечения больных себорейным кератозом на основании комплексного клинико-эпидемиологического, биофизического, иммунологического и генетического анализа и установление роли выявленных нарушений в патогенезе дерматоза.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Выявить клинико-эпидемиологические и гендерные особенности эпителиальных пролифераций кожи, обусловленных вирусом папилломы человека (ЭПВПЧ), в т.ч. СК, в 4 возрастных группах.

2. Изучить поведенческие реакции и особенности фотоповреждения кожи у больных СК и без него.

3. Установить клинико-эпидемиологические и дерматоскопические особенности СК в зависимости от соматической патологии (онкопатология кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), дерматологическая патология (ДП) и у лиц без сопутствующей патологии) на фоне МН и без них.

4. Разработать индекс тяжести СК (ИТ СК) и дерматоскопический индекс (ДсИ) СК, оценить их выраженность при различной соматической патологии и без нее.

5. Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов: rs1800471 гена TGF β 1 и rs2227984 гена EGFR и провести клинико-генетические сопоставления у больных СК.

6. Определить экспрессию активационных молекул на иммунокомпетентных клетках CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ и иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8 у больных СК и здоровых лиц, провести клинико-иммунологические сопоставления у больных с единичными и множественными СК.

7. Выявить особенности сатурации кислорода у больных СК.

8. Обосновать, разработать и внедрить в практику персонифицированный подход к диагностической и лечебно-профилактической тактике ведения больных СК с использованием методов деструкции, индукторов интерферона, озонотерапии, препаратов метаболического действия, топического применения крема 20% азелаиновой кислоты и фотозащитных средств.

9. Определить риск развития соматической патологии и МН у больных СК с помощью модели логистической регрессии.

Объект исследования: себорейный кератоз.

Предмет исследования: особенности клиники, эпидемиологии, патогенеза и терапии СК у лиц с соматической патологией и без нее.

Научная новизна исследования

Впервые выявлена ассоциация генетического риска развития СК с генотипом Arg/Arg и Arg – аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1.

Впервые установлена взаимосвязь развития СК с генотипом T/T и частой T-аллели полиморфизма rs2227984 гена EGFR.

Определены особенности экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках (CD3+; CD4+; CD8+; CD22+) у больных СК.

Впервые вскрыты особенности экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках в зависимости от количества очагов СК.

Вскрыты особенности МН и гипоксии у больных СК.

Установлена роль поведенческих реакций (возраст первого солнечного ожога, возраст первого активного загара) в развитии СК.

Определены клиничко-эпидемиологические и гендерные особенности СК в зависимости от соматической патологии: онкопатологии кишечника, ХОБЛ, ДП, а также у лиц с МН.

Разработан оригинальный персонифицированный подход к ведению больных СК в зависимости от соматической патологии и оптимизировано комплексное лечение больных.

Впервые разработаны математические модели индивидуального риска развития соматической патологии и МН у больных СК с применением метода бинарной логистической регрессии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлено, что генетический риск развития СК ассоциирован с генотипом Arg/Arg и Arg – аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1. Увеличение генотипа Arg/Arg в 1,4 раза повышает риск развития СК в 3,5 раза. Ассоциация с T-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR сопровождалась увеличением частоты генотипа T/T и частоты T-аллели. Наличие генотипа T/T увеличивало риск развития СК в 4,5 раза.

На основании результатов исследований экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, ИРИ CD4/CD8 выявлены особенности иммунологического статуса у больных СК и обосновано применение в комплексном лечении больных СК индукторов интерферона.

На основании комплексного клинико-лабораторного исследования и определения показателей сатурации периферической крови показаны особенности МН и гипоксии у больных СК, обосновывающие применение препаратов метаболического действия (метформин) и озонотерапии.

Установлена роль поведенческих реакций (возраст 1-го активного солнечного загара, возраст 1-го солнечного ожога, использование фотозащитных средств) в риске развития СК. При наличии солнечных ожогов в дошкольном детском возрасте риск развития СК увеличивался в 6 раз ($\phi = 10,2$, $p < 0,01$), что обосновало необходимость информационно-образовательных мероприятий по предупреждению фотоповреждений кожи с раннего возраста.

Разработан алгоритм ведения больных СК с учетом преимущественных зон поражения и клинико-дерматоскопических особенностей дерматоза.

Разработаны математические модели для определения риска развития соматической патологии и МН у больных СК, полученные с помощью метода

бинарной логистической регрессии с учетом клинико-анамнестических и генетических факторов.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР, Республиканского клинического дерматовенерологического центра МЗ ДНР, городского дерматовенерологического диспансера г. Горловка, городского дерматовенерологического диспансера г. Енакиево, городского дерматовенерологического диспансера г. Макеевка, городского онкологического диспансера г. Донецка МЗ ДНР, Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер №9», ГУ «Луганский Республиканский дерматовенерологический диспансер» МЗ ЛНР, на кафедрах дерматовенерологии и косметологии ФИПО и дерматовенерологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, дерматовенерологии и косметологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор осуществил поиск и анализ научной литературы, клинического материала, теоретическое обоснование всех описанных методик, статистическую обработку материала, сформулировал основные положения и выводы проделанной работы. При написании диссертации не были использованы идеи и научные разработки соавторов публикаций, реализованы идеи соискателя.

В диссертационную работу не вошли материалы кандидатской диссертации автора.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в 4 этапа.

На 1-м этапе с целью установления распространенности различных видов ЭП ВПЧ, в т.ч. СК, были изучены результаты опроса, осмотра и проведен анализ медицинской документации 834 пациентов в 4 возрастных группах: молодом возрасте (от 18 до 44 лет) – 351 (42,1%) пациент, среднем возрасте (от 45 до 59

лет) – 257 (30,8%); пожилом возрасте (от 60 до 74 лет) – 196 (23,5%), старческом возрасте (от 75 до 90 лет) – 30 (3,6%). Определяли фототип кожи (светлый и темный), маркеры фотоповреждения кожи (ксероз, дисхромии, телеангиэктазии, гиперплазии сальных желез, солнечное лентиго, морщины), изучали поведенческие реакции (возраст 1-го активного солнечного загара, возраст 1-го солнечного ожога, использование фотозащитных средств).

На 2-м этапе проведен сравнительный анализ особенностей СК у 388 больных в возрасте 26–86 лет в 4 группах сравнения: 1-я группа – 143 больных СК с ДП; 2-я группа – 45 больных СК с ХОБЛ; 3-я группа – 40 больных СК с онкопатологией кишечника; 4-я группа – 160 больных СК без онкопатологии, ХОБЛ и ДП. Наряду с общеклиническим обследованием, согласно унифицированным клиническим протоколам оказания медицинской помощи населению в соответствии с основным заболеванием определяли возраст дебюта и длительность СК, особенности их течения (наличие или отсутствие толчкообразного появления), количество пораженных анатомических зон и преимущественную локализацию, количество очагов (единичные, множественные), клинический тип СК (гиперкератотический, папулезный, пятнистый), размеры (мелкие, средние, крупные). Определяли МН и их влияние на клинику СК. По разработанной оригинальной формуле определяли ИТ СК, где учитывали возраст дебюта СК, количество очагов СК в 4 анатомических зонах: голова / шея, верхние конечности, туловище, нижние конечности. Минимальное значение ИТ СК составляло 0 баллов, максимальное – 10 баллов. ИТ СК считали лёгким при значении менее 3 баллов, среднетяжелым – от 3 до 7 баллов и тяжелым – более 7 баллов. С использованием дерматоскопа Heine Delta 20 Plus (Германия) анализировали выраженность 2 дерматоскопических паттернов (ДсП) СК – гиперкератотического и сосудистого. Каждый из ДсП градируют по шкале от 0 до 3 баллов. По разработанной формуле в зависимости от выраженности ДсП определяли ДСИ: лёгкий – меньше 1,5 балла; средний – от 1,5 до 2,49; высокий – более 2,5 баллов. У больных 2-й и 4-й групп при помощи Somnochek micro

(Weinman, Германия) изучали сатурацию, определяли индексы апноэ, гипноэ, апноэ/гипноэ, десатурации и влияние этих нарушений на клинику СК [25].

На 3-м этапе выполнено углубленное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 160 больных СК без онкопатологии, без ХОБЛ и без ДП. С целью оценки экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках методом прямой иммунофлуоресценции определяли Т-лимфоциты (CD3), Т-лимфоциты хелперы (CD4); Т-лимфоциты супрессоры (CD8); В-лимфоциты (CD22), натуральные киллеры (CD16) с использованием диагностикумов «Анти-CD3», «Анти-CD4», «Анти-CD8», «Анти-CD16», «Анти-CD22» («Лаборатория Гранум», Харьков) на флуоресцентном микроскопе с иммерсионной системой «Люам-Р3» (АО «ЛОМО», РФ) [82]. Анализ полиморфизма rs2227984 гена EGFR и rs1800471 гена TGFβ1 изучали методом полимеразной цепной реакции с использованием реактивов «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (РФ) на амплификаторе «iCycler iQ5 Real Time PCR Detection» (BioRad, США) [82]. Выявленные особенности послужили обоснованием разработки алгоритма ведения больных СК и комплексного лечения с применением индукторов интерферона, озонотерапии, препаратов метаболического действия и топического применения 20% азелаиновой кислоты и фотозащитных средств.

На 4-м этапе оценивали эффективность разработанного подхода к ведению больных СК в 2 группах сравнения: 1-я – основная (80 больных), пролеченных по разработанной методике; 2-я группа – сравнения (80 больных), пролеченных традиционно. На основании выявленных взаимосвязей (клинических, лабораторных, иммунно-генетических, биофизических) были построены логистические модели прогнозирования риска развития соматической патологии и МН в зависимости от особенностей СК.

Статистическую обработку материала проводили в несколько этапов. На первом этапе изучали соответствие собранного статистического материала нормальному закону распределения с использованием метода Шапиро–Уилка [116, 338, 340]. Анализ показал, что ни один из изучаемых признаков не

соответствовал нормальному закону распределения. В связи с этим дальнейшую статистическую обработку проводили с использованием непараметрических методов [116, 338, 340]. С целью установления различия в группах сравнения рассчитывали H-критерий Крускала–Уоллиса; для попарного сравнения средних значений в двух независимых группах использовали U-критерий Манна–Уитни, который является непараметрической альтернативой t-критерию Стьюдента. При изучении динамики изменений средних значений в исследуемых группах использовали t -критерий Вилкоксона, который является непараметрической альтернативой t-критерию сравнения средних в двух сопряженных выборках. Для проверки значимости связи между двумя категоризованными переменными использовали ϕ -критерий Фишера. Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Осмотр 834 пациентов в возрасте от 26 до 86 лет выявил у 476 (57,1%) ЭП ВПЧ, в т.ч. СК – у 388 (81,5%), плоские бородавки – у 115 (24,2%), вульгарные бородавки – у 108 (22,7%), остроконечные кондиломы – у 50 (10,5%). СК выявлен у всех осмотренных лиц старческого возраста – у 30 (100%), у 167 (85,2%) лиц пожилого возраста, у 150 (58,4%) лиц среднего возраста и лишь у 41 (11,7%) пациентов молодого возраста. У больных СК ($n = 388$) выявлены более выраженные признаки фотоповреждения кожи, чем у лиц без СК ($n = 446$): лентиго – у 250 (64,4%) и 189 (42,4%) соответственно ($\phi = 6,42$, $p < 0,01$); дисхромии – у 63 (16,2%) и 5 (1,1%) соответственно ($\phi = 8,89$, $p < 0,01$); телеангиэктазии – у 142 (36,9%) и 34 (7,6%) соответственно ($\phi = 10,66$, $p < 0,01$); гиперплазии сальных желез – у 55 (14,2%) и 1 (0,2%) соответственно; ксероз кожи – у 171 (44,1%) и 90 (20,2%) соответственно ($\phi = 7,49$, $p < 0,01$); морщины – у 333 (85,8%) и 123 (27,6%) соответственно ($\phi = 18,2$, $p < 0,01$).

2. Показана роль поведенческих реакций в развитии СК: первый солнечный ожог кожи в возрасте до 5 лет был у 114 (29,4%) больных СК и лишь у

21 (4,9%) лица без СК ($\varphi = 10,2$, $p < 0,01$); активно загорать в возрасте до 5 лет начали 179 (46,1%) больных СК и лишь 108 (24,2%) лиц без СК ($\varphi = 6,69$, $p < 0,01$).

3. С целью выявления клинической значимости СК были изучены их особенности в 4 группах сравнения: 1-я группа – больные СК с ДП ($n = 143$); 2-я группа – больные СК с ХОБЛ ($n = 45$); 3-я группа – больные СК с онкопатологией кишечника ($n = 40$); 4-я группа – больные СК без онкопатологии, ХОБЛ и ДП ($n = 160$).

4. У 35 (87,5%) больных СК с онкопатологией кишечника было поражение 5 и более анатомических зон, с преимущественной локализацией в области живота, спины и боковых поверхностей туловища – у 39 (97,5%) больных; множественные очаги – у 28 (70%) больных, среднее количество очагов – 19,1 (9,5) ($Me = 23,0$; $min = 8,0$, $max = 41,0$); сочетание средних и крупных размеров очагов – у 40 (100%), преобладали СК гиперкератотического типа – 413 (54%); ИТ СК 3,4 (0,7) ($Me = 3,3$; $min = 2,0$, $max = 5,0$) балла, ДсИ 1,6 (0,2) ($Me = 1,6$; $min = 1,4$, $max = 2,1$) балла. Толчкообразное появление СК было у 29 (62,2%) больных и в среднем предшествовало выявлению онкопатологии кишечника на 2,1 (0,6) года.

5. У 32 (71,1%) больных СК с ХОБЛ было поражено 5 и более анатомических зон с преимущественной локализацией в области головы / шеи и груди – у 44 (97,8%); множественные очаги – у 29 (64,4%) больных, среднее количество очагов – 19,6 (11) ($Me = 29,0$; $min = 6,0$, $max = 43,0$); сочетание средних и крупных размеров очагов – у 39 (86,8%) с преобладанием СК гиперкератотического типа – 455 (51,6%); ИТ СК 3,5 (0,6) ($Me = 3,5$; $min = 1,5$, $max = 5,25$), ДсИ 1,9 (0,2) ($Me = 1,9$; $min = 1,5$, $max = 2,45$) балла.

6. У 100 (69,9%) больных СК с ДП было поражено 5 и более анатомических зон без преимущественной локализации; множественные очаги – у 74 (51,7%) больных, среднее количество очагов – 13,6 (8,2) ($Me = 11,0$, $min = 1,0$, $max = 38,0$); сочетание средних и крупных очагов – у 68 (47,5%) с преобладанием СК папулезного типа – 1053 (54,5%); ИТ СК 3,8 (1,0) ($Me = 3,8$; $min = 1,25$, $max = 6,0$) балла, при ДсИ 1,5 (0,2) ($Me = 1,6$; $min = 1,0$, $max = 1,9$) балла.

7. У 114 (71,3%) больных СК без ДП и соматической патологии было поражено 5 и более анатомических зон без преимущественной локализации; множественные очаги – у 95 (59,4%) больных, среднее количество очагов – 12,8 (6,8) (Me = 15,0; min – 3,0, max – 31,0); СК мелких и средних размеров – у 62 (38,7%) больных, средних и крупных размеров – у 61 (38,1%), с преобладанием СК папулезного типа – 979 (47,6%); ИТ СК 3,5 (0,6) (Me = 3,5; min – 2,0, max – 5,0), ДсИ 1,5 (0,1) (Me = 1,6; min – 1,2, max – 1,8) балла.

8. МН были выявлены у 186 (47,9%) больных СК, чаще у женщин, чем у мужчин – у 119 (64,0%) и у 67 (36,0%) соответственно ($\phi = 2,4$, $p < 0,01$), в т. ч. у 81 (56,6%) больных СК с ДП (1-я группа), у 77 (48,1%) больных СК без онкопатологии, ХОБЛ и ДП (4-я группа), у 16 (35,6%) больных СК с ХОБЛ (2-я группа), у 12 (30,0%) больных с онкопатологией кишечника (3-я группа). У 168 (90,3%) больных СК с МН было поражено 5 и более анатомических зон, чаще у женщин, чем у мужчин – у 113 (95,0%) и у 55 (82,1%) соответственно ($\phi = 2,76$, $p < 0,01$). У 183 (98,4%) больных СК с МН преобладающей локализацией очагов была кожа живота, у 181 (97,3%) – боковые поверхности туловища; сочетание очагов средних и крупных размеров было у 128 (68,9%) больных с одинаковой частотой встречаемости СК гиперкератотического типа – 1643 (48,0%) и папулезного типа – 1562 (45,7%); ИТ СК 3,8 (0,8) (Me = 3,8; min – 2,0 и max – 6,0), при этом у женщин – 4,0 (0,8) (Me = 3,3; min – 2,25 и max – 6,0), у мужчин – 3,5 (0,6) (Me = 3,0; min – 2,0 и max – 5,5) балла ($p < 0,0001$). ДсИ 1,6 (0,2) (Me = 1,6; min – 1,2, max – 2,4) балла, при этом у женщин – 1,6 (0,1) (Me = 1,6; min – 1,2 и max – 2,1), у мужчин – 1,7 (0,2) (Me = 1,6; min – 1,3 и max – 2,4) балла ($p = 0,05$).

9. Показано, что генетический риск развития СК ассоциировался с генотипом Arg/Arg и Arg-аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1, при этом увеличение генотипа Arg/Arg в 1,4 раза повышало риск развития СК в 3,5 раза (ОШ = 3,51; 95 % ДИ 1,283–9,574). Генотип Arg/Arg гена TGFB1 выявлен у 56 (88,9%) больных с множественными очагами СК и у 25 (73,5%) больных с единичными ($\phi = 1,89$, $p = 0,02$). Генетический риск развития СК ассоциировался с T-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR и сопровождался

увеличением частоты генотипа Т/Т и частоты Т-аллели. Наличие генотипа Т/Т увеличивало риск развития СК в 4,5 раза (ОШ = 4,44; 95% ДИ 1,232–16,034). Генотип Т/Т гена EGFR выявлен у 30 (47,6%) больных с множественными СК и у 10 (29,4%) больных с единичными очагами ($\phi = 1,77$, $p = 0,03$).

10. Иммунологические нарушения у больных с СК характеризовались депрессией экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках, в сравнении с контрольной группой: CD3⁺ клеток – в 2,7 раза ($p < 0,001$); CD4⁺ клеток – в 2,5 раза ($p < 0,001$); CD8⁺ клеток – в 1,4 раза ($p < 0,001$); ИРИ CD4/CD8 – в 1,9 раза ($p < 0,001$); CD22⁺ клеток – в 1,6 раза ($p = 0,034$); были более выраженными у больных с множественными СК, чем с единичными: CD3⁺клеток – в 1,1 раза ($p = 0,06$); CD4⁺клеток – в 1,2 раза ($p = 0,07$); CD8⁺клеток – в 1,17 раза ($p = 0,048$); ИРИ CD4/CD8 в – 0,97 ($p = 0,52$); CD22⁺клеток 1,2 раза ($p = 0,011$).

11. У больных СК, по сравнению с условно здоровыми лицами, установлены нарушения показателей сатурации, индексов апноэ, гипноэ, апноэ/гипноэ, десатурации, более выраженные у больных СК с ХОБЛ ($p < 0,001$).

12. Внедрение оригинального персонифицированного подхода к ведению больных СК с применением в комплексном лечении методов деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин), топического использования крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты показало более высокую эффективность по сравнению с традиционным лечением. Стойкая клиническая ремиссия свыше 2 лет была у 74 (92,5%) больных, пролеченных по разработанной методике и лишь у 48 (60,0%) больных, пролеченных традиционно ($\phi = 5,15$, $p < 0,01$).

13. С помощью метода бинарной логистической регрессии с учетом клинико-эпидемиологических и генетических факторов разработана математическая модель определения риска развития соматической патологии у больных СК, характеризующаяся простотой в использовании, высокими показателями: показатель AUC – 92,6%; чувствительность – 74,2%; специфичность – 83,1%; эффективность – 78,6%; прогностическая ценность

положительного результата – 67,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 87,1%, включающая в качестве предикторов заболевания ($p = 0,003$) пол, возраст дебюта СК, МН и вид полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1 и rs2227984 гена EGFR.

14. С помощью метода бинарной логистической регрессии с учетом клинико-эпидемиологических факторов разработана математическая модель определения риска развития МН у больных СК, характеризующаяся простотой в использовании, высокими показателями: показатель AUC – 88,7%; чувствительность – 73,5%; специфичность – 88,9%; эффективность – 81,2%; прогностическая ценность положительного результата – 99,5%; прогностическая ценность отрицательного результата – 10,8% и включающая в качестве предикторов заболевания ($p = 0,001$) количество и вид СК, количество пораженных анатомических зон.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований, соответствующих целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 26 мая 2022 г. протокол №12, на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на внутривузовских научно-практических конференциях (г. Донецк, 2019–2022 гг); межреспубликанском семинаре «Особенности мониторинга ранней диагностики раков и предраков кожи» (г. Луганск, 2019 г.); II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014–2019» (г. Донецк, 2019 г.); VII Всероссийском

конгрессе по дерматоскопии и оптической диагностике кожи (г. Москва, 2019 г.); Республиканской научно-практической online-конференции, приуроченной к 90 - летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Международному дню защиты детей и годовщине открытия НИИ РЗДПМ «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи» (г. Донецк, 2020 г.); III, IV, V, VI междисциплинарных Anti-age симпозиумах по эстетической медицине и медицинской косметологии с международным участием (г. Донецк, 2019–2022 гг).

Результаты исследований выполнены на аппаратуре, которая прошла государственный метрологический контроль и имеет высокую достоверность. Материалы, представленные в диссертации, отвечают отчетам и первичной документации по НИР.

Методы исследования и использованные диссертантом анкеты изучения качества жизни прошли биоэтическую экспертизу, что подтверждается протоколом № 4 заседания комитета по этике Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» от 05 октября 2020 г.

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 21 печатной работе, из которых 17 статей – в специализированных научных изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР, 4 публикации – в материалах съездов и конференций.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 301 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 8 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 134 таблицами на 38 страницах и 30 рисунками на 5 страницах. Список использованной литературы содержит 375 публикаций, из них 240 изложены кириллицей, 135 – латиницей, занимает 41 страницу.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Механизм повреждающего действия вируса папилломы человека на кожу и слизистые

Папилломавирусная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций в мире с преимущественно контактным путём передачи. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) относятся к инфекционным агентам с достоверно доказанной ролью в возникновении специфических злокачественных новообразований. Так, ВПЧ 16-го и 19-го типов связывают с развитием рака шейки матки, полового члена, вульвы, влагалища, анального канала, полости рта, глотки, гортани [2, 16, 86, 97, 104, 109, 134,]. ВПЧ 6,11 типов являются причиной возникновения доброкачественных многообразных по клиническим проявлениям пролифераций кожи и слизистых, включая остроконечные кондиломы, вульгарные и плоские бородавки, СК, фиброэпителиальные полипы и др [26, 32, 36, 74, 104, 109, 130, 161].

Инфицирование кератиноцитов ВПЧ является одним из ключевых факторов, инициирующих неконтролируемую их пролиферацию с нарушением дифференцировки и апоптоза [76, 77, 78, 134].

ВПЧ – это ДНК-содержащие эпидермо- и эпителиотропные антропонозные вирусы, резервуаром и источником которых является больной с клинически выраженными формами, либо бессимптомный носитель [35, 64, 92, 124, 150, 151, 168, 169, 190, 212, 213, 216, 252, 255, 256, 260, 261, 270, 271, 272, 275, 283, 285, 286, 291, 292, 293, 301, 302, 306, 307, 308, 310, 320, 335].

Геном всех типов ВПЧ состоит из 8 открытых рамок считывания – Open Reading Frame (ORF), в которых выделяют 3 функциональные части:

- раннюю (Early, E) область, включающую ORF E1, E2, E4, E5, E6 и E7, необходимую вирусу для репликации и транскрипции вирусного генома,

придания инфицированной клетке черт злокачественности, обладающие канцерогенным потенциалом;

- поздний (Late, L) участок, кодирующий структурные белки L1–L2, участвующие в сборке вирусных частиц и формировании капсида и его капсомеров;
- длинную регуляторную область (Long Control Region, LCR, или, Upstream Regulatory Region, URR) с последовательностями, ответственными за контроль репликации и транскрипции вируса [76, 77, 78, 134].

Типы ВПЧ разделены на 5 родов: α -ВПЧ, β -ВПЧ, γ -ВПЧ, η -ВПЧ и ν -ВПЧ. Распределение ВПЧ по родам, видам и типам основано на различиях в нуклеотидной последовательности наиболее постоянного участка ORF, отвечающего за кодирование структурного белка L1 (L1 ORF). Так, представители 2 родов между собой имеют менее 60% сходства данной нуклеотидной последовательности, представители 2 видов внутри одного рода имеют 60–70% сходства, а каждый новый тип ВПЧ схож с уже известными типами не более чем на 90% [35, 64, 92, 124, 151, 169, 212, 190, 292, 307, 320]. Новые типы, подтипы и варианты ВПЧ описываются в случае, когда последовательность гена L1 у вновь выделенного вируса отличается от уже известных на 10% нуклеотидов (тип), на 2–10% (подтип) или менее, чем на 2% (вариант) [39, 60, 76, 78, 103, 134, 163, 275, 271].

α -ВПЧ инфицирует преимущественно слизистые оболочки полости рта и гениталий. Все известные на сегодня канцерогенные ВПЧ относятся именно к роду α . ВПЧ четырех остальных родов обычно обнаруживают на коже, а также на слизистых оболочках, не относящихся к половым органам. Для большинства типов ВПЧ достоверно неизвестно, является ли их обнаружение проявлением латентной инфекции, микропоражением или контаминацией вирусными частицами [39, 60, 70, 73, 103, 124, 163, 164, 174, 186, 187, 190, 214, 219, 221, 223, 311, 345].

Установлено, что канцерогенный потенциал ВПЧ коррелирует с накоплением мутаций в ранней области вирусного генома, прежде всего в генах

Е6 и Е7, получивших поэтому название вирусных онкогенов. Активность белковых продуктов генов Е6 и Е7 у ВПЧ разных типов существенно различается, что и обусловило разделение ВПЧ на типы низкого и высокого онкогенного риска. Вирусные онкобелки Е6 и Е7 ВПЧ типов высокого риска взаимодействуют с десятками важнейших клеточных белков, нарушая их нормальное функционирование. Так, онкобелки Е7 связывают с белком ретинобластомы pRb, Е6 – с белком p53, что сопровождается ингибированием активности гена p53 кератиноцитов, и неконтролируемой их пролиферацией за счет нарушений апоптоза и репарации [35,64,92,150, 213, 258, 279, 318, 334].

Характерным индикатором пролиферации является белок PCNA, выявляющийся в кератиноцитах, находящихся в процессе подготовки к делению (т.н. S-фаза клеточного цикла). Иммуногистохимическими исследованиями показано, что S-фаза в непораженных ВПЧ кератиноцитах колеблется от 16 до 20 часов. ВПЧ поражает исключительно эпителиальные клетки, его репликация происходит в базальном слое эпидермиса, тогда как экспрессия белков и непосредственная сборка вируса осуществляются в ростковой зоне эпидермиса, в клетках шиповатого слоя [35, 37, 66, 76, 77, 78, 130, 134,168, 169, 190, 216, 285, 308, 310, 335, 352, 357].

Большинство типов ВПЧ, вызывающих поражения слизистой гениталий, относят к роду α . По способности оказывать трансформирующее воздействие на кератиноциты выделяют группы низкого (виды $\alpha 1$, $\alpha 8$, $\alpha 10$ и др.) и высокого (виды $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$) канцерогенного риска. Более 30 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска способны вызывать рак шейки матки, особенно ВПЧ 16 и 18 типов, причем ВПЧ 16 типа чаще вызывает плоскоклеточный рак, 18 типа – железистый [1, 16, 31, 34, 49, 73, 79, 86, 91, 97, 102, 104, 109, 110, 124, 134, 226].

К группе низкого риска относят 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 типы ВПЧ рода α . Остальные типы относят к категории неустановленного риска. Генотипы 6 и 11 ответственны за возникновение 90% случаев остроконечных кондилом и рецидивирующего респираторного папилломатоза [26, 27, 32,161,211, 213, 263,282, 288, 328, 344].

ВПЧ рода β подразделены на 6 родов, из которых у человека выявляется 5. При этом наиболее изученными являются ВПЧ рода $\beta 1$ (типы 5, 8, 12, 14, 19, 21, 25, 36, 47), $\beta 2$ (типы 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80) и $\beta 3$ (типы 49, 75, 76), $\beta 4$ (тип 92), $\beta 5$ (тип 96). При этом типы 5 и 8 ассоциированы с таким редким заболеванием, как верруциформная эпидермодисплазия [45, 96, 159, 222, 277].

Цитопатическое действие ВПЧ других родов – γ , μ и ν проявляется доброкачественными пролиферациями различных локализаций и морфологических форм (обыкновенные бородавки, плоские бородавки, подошвенные бородавки и др [26, 27, 213, 32, 35, 64, 124, 150, 151, 213]).

Логистика инфекционного процесса начинается с ВПЧ-инфицирования кератиноцитов базального слоя, куда вирус проникает через микротравмы и / или участки воспаления. Репликация и образование вирионов происходит по мере дифференцировки клеток и перемещения их в верхние слои, где вирус собирает капсид, и в процессе отшелушивания высвобождаются вирионы.

Эта стадия инфекции является продуктивной и сопровождается формированием кожных пролифераций различных клинико-морфологических форм и локализаций за счет нарушений механизмов дифференцировки и апоптоза клеток, нарастанием генетической нестабильности и индукцией иммортализации клеток. Инвазивный процесс сопровождается нарушением межклеточных связей, выделением факторов, разрушающих базальную мембрану, неоангиогенез и микроциркуляторные нарушения [35, 64, 92, 124, 150, 151, 168, 169, 190, 212, 213, 216, 256, 260, 271, 283, 291, 301, 308, 320].

В инфицированном кератиноците ВПЧ может существовать в 2 формах: эписомальной, которая считается доброкачественной формой, и интегрированной, которую определяют, как злокачественную форму паразитирования вируса [35, 64, 92, 168, 169, 190, 212, 213, 216, 252, 256, 261, 283, 285, 291, 301, 308, 320].

В зависимости от внутриклеточной формы существования ВПЧ возможно развитие следующих форм инфекционного процесса:

- Персистенция ВПЧ в коже (или латентное течение) – вирус существует в эписомальной форме, не вызывая патологических изменений в кератиноцитах;

клинических проявлений нет, определить его существование возможно только методами, позволяющими выявлять ДНК вируса, например, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

- Доброкачественные пролиферации кожи (папилломы, бородавки и др.) – вирус существует в эписомальной форме, однако происходит усиленное размножение кератиноцитов базального слоя, что ведет к появлению разрастаний, клинически определяющихся как бородавки, папилломы, СК различных локализаций. Это расценивают как защитную реакцию организма, который пытается локализовать размножение вируса путём создания своеобразного «саркофага» из ороговевающих клеток.

- Дисплазия (неоплазия) – вирус существует в эписомальной и интегрированной форме.

- Карцинома – вирус существует в интегрированной форме. Появляются атипичные клетки, свидетельствующие о злокачественности процесса (инвазивная опухоль). Наиболее частая локализация – шейка матки, хотя возможны процессы озлокачествления на любом инфицированном вирусом участке кожи и слизистой [34, 49, 79, 307, 308, 309, 313, 315, 329, 341, 343, 354, 368, 369, 375]. Отмечают, что такие пролиферации чаще встречаются у пациентов с дефектами иммунитета и/или у тех, у кого ранее были ВПЧ-ассоциированные опухоли. Показано, что иммуносупрессия является важным кофактором в возникновении ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи, что подтверждается увеличением числа очагов СК после трансплантации [50, 91, 102, 137, 220, 222].

Важными эффекторными системами для ВПЧ являются антитела и Т-клетки. Антитела распознают ВПЧ и нейтрализуют вирус в инфицированных клетках посредством комплемент-направленной цитотоксичности или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Антитела связываются на поверхности клеток с вирусными гликопротеинами, снижая экспрессию вирусного генома внутри зараженной клетки [50,91,102, 137, 220, 352, 357].

Клеточный медиаторный иммунный ответ осуществляется посредством цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов хелперов. Вирусные пептиды,

образующиеся путём протеолиза вирусных белков в цитоплазме инфицированных кератиноцитов, встраиваются в эндоплазматический ретикулум, соединяясь с молекулами комплекса гистосовместимости I класса и $\beta 2$ -микроглобулином, который, в свою очередь, мигрирует на поверхность кератиноцита, где распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами. Активированные Т-лимфоциты убивают ВПЧ-инфицированную клетку двумя путями: секреторным и мембранолитическим. В первом случае в процесс вовлекаются такие белки, как гранзимы и перфорины, а во втором – имеет место взаимодействие с рецептором фактора некроза опухоли. Кроме того, Т-клетки, экспрессирующие CD8+, контролируют размножение вируса, продуцируя цитокины. CD8+ клетки продуцируют противовирусные цитокины, вовлекают макрофаги и способствуют цитокин-опосредованной помощи в образовании антител и CD8+-цитотоксического ответа. Процесс презентации вирусного антигена с участием молекул главного комплекса гистосовместимости класса II имеет несколько путей. Прямой путь активации представляется маловероятным, так как ранние генные белки экспрессируются в цитоплазме и ядре клетки и презентуются для молекул главного комплекса гистосовместимости класса I. Для активации молекул класса II необходимо попадание антигенов во внеклеточное пространство, что наблюдается при гибели кератиноцита. В начальной стадии процесса при доброкачественных новообразованиях кожи наблюдается отсутствие местной воспалительной реакции. Было показано, что цитокиновый профиль больных манифестными формами ВПЧ-инфекции соответствует преобладанию клеточного варианта иммунного ответа на инфекцию. Преобладание цитокинов Т-хелперов 1-го типа было показано при остроконечных кондиломах, папилломатозе кожи. Наличие цитокинов этого профиля может способствовать спонтанной элиминации вируса. Транзиторное течение латентной ВПЧ-инфекции сопровождалось иммунопротекцией в виде повышения числа CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитов, увеличением концентрации иммуноглобулина М в сыворотке крови. Присутствие цитокинов Т-хелперов 2-го типа позволяет прогнозировать длительное рецидивирующее

течение инфекционного процесса с вероятной злокачественной трансформацией пролифераций. Была показана девиация цитокиновой регуляции с отклонениями в гуморальном звене иммунитета при различном течении ВПЧ у больных с осложненными формами поражения кожи [35, 64, 92, 124, 150, 151, 168, 169, 190, 212, 213, 216].

Особенностью папилломавирусной инфекции являются латентное течение и слабовыраженный иммунный ответ. Выделяют несколько механизмов «ускользания вируса». К одному из них относится ограничение цитолитического эффекта. Репродукция ВПЧ отличается ограничением экспрессии вирусного генома, что снижает литические потенции вируса и способствует тому, что зараженная клетка не лизируется и не распознается иммунной системой хозяина. Характерно отсутствие стадии виремии. Локализация ВПЧ в базальном слое кожи, который является восприимчивым к вирусу, определяет развитие латентной инфекции до тех пор, пока в окружении клеток не произойдут такие изменения, как повреждение, воспаление и т. д. Механизмы перехода вируса из латентного или персистентного состояния в продуктивную фазу изучены недостаточно. Считают, что основными стимулами для этого являются иммуносупрессия, гормональные изменения, стресс, повреждение нерва, ультрафиолетовое облучение и т. д. [13, 85, 94, 123, 125, 133, 171, 176, 177, 181, 194, 195, 201, 208, 235, 347].

Механизм сохранения генома ВПЧ в кератиноците связан с сохранением вирусной ДНК в виде замкнутой молекулы – плазмиды. При делении клетки происходит репликация не только своего генома, но и вирусного. Продуктивный цикл ВПЧ встречается только в дифференцирующихся кератиноцитах; ороговевшие же клетки (корнеоциты) сохраняют вирус и при отшелушивании есть риск аутоинокуляции или инфицирования других. ВПЧ не реплицируется в антигенпрезентирующих клетках кожи и клетках иммунной системы, в результате чего последние не активируются. Белки Е6 и Е7 оказывают супрессорное влияние на механизмы интерфероновой защиты, наблюдается экспрессия белков, инактивирующих апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов. Нарушается

Т-клеточное распознавание за счет супрессии клеточно-поверхностных молекул. ВПЧ не индуцирует антительного ответа. Отсроченная выработка поздних капсидных белков L1 и L2 в базальных слоях эпидермиса приводит к медленному антительному ответу – через 3–12 месяцев от начала инфекционного процесса, к 18-му месяцу только у 50% пациентов определяются антитела в низких титрах. Антитела иммуноглобулина G L1, L2 VLPs связывают с существующей инфекцией, иммуноглобулина G E6, E7 – с перенесенной инфекцией [20, 39, 60, 62, 70, 103, 105, 126, 128, 131, 132, 136, 163, 164, 190, 214].

Учитывая тропность ВПЧ к многослойному плоскому эпителию, важное значение имеет состояние системы местной защиты, эффективность которых зависит от выделять гуморальных факторов (интерфероны, интерлейкины, лизоцим, иммуноглобулины) и клеточных факторов клеток Лангерганса макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Эффективность их антигенпрезентирующей функции определяется уровнем экспрессии молекул адгезии и типом антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в презентации ВПЧ антигенов Т-лимфоцитами. Изучается механизм миграции в очаг ВПЧ макрофагов и других эффекторных клеток. Имеются противоречивые данные о том, какую роль в защите организма от ВПЧ и развитии неопластических процессов играют гуморальные факторы, к числу которых относятся иммуноглобулины. Спорной является оценка иммуноглобулинов, наиболее часто используемая в клинической практике, не разработана методика определения антител, специфичных по отношению к ВПЧ [35, 64, 91, 102, 124, 134, 137, 174, 220, 252, 260, 272, 306, 308, 309, 310, 311, 313, 320, 330, 345, 354].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, остаются неясными механизмы активации в коже ВПЧ и клиническое значение ВПЧ-ассоциированных пролифераций, особенно при различной соматической патологии, эндокринопатиях, онкопроцессах, что осложняет разработку эффективных лечебно-реабилитационных мероприятий.

1.2. Клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи

Известно, что весомая доля пролифераций кожи развиваются в результате инфицирования кератиноцитов ВПЧ, способным индуцировать пролиферацию эпителиальных клеток кожи и слизистых оболочек, что приводит к развитию эпителиальных неоплазий, с различными рисками трансформации [2, 16, 97, 104, 93, 109, 134, 135, 143, 214, 221]. На выраженность клинических проявлений и риск озлокачествления влияют следующие факторы: персистенция инфекции на фоне прогрессирующей иммуносупрессии, вызванной процессом естественного или фотостарения, онкопатология и др. [2, 16, 86, 97, 104, 109, 134, 143, 186, 187, 193, 221, 222, 223, 320, 335].

Доказано, что ВПЧ является этиологическим фактором (Таблица 1.1.) при возникновении злокачественных новообразований (плоскоклеточный рак, базалиома), различных видов вирусных бородавок, остроконечных кондилом, себорейного кератоза, актинического кератоза, бовеноидного папулеза, болезни Боуэна, эритроплазии Кейра и верруциформной эпидермодисплазии [1, 31, 36, 38, 40, 41, 48, 55, 59, 74, 104, 109, 110, 115, 130, 140, 209, 226, 343, 352, 357, 368, 370].

ВПЧ типы из рода β , которые являются основной причиной возникновения бородавок и СК, повсеместно распространены, инфицирование ими происходит ещё в раннем детстве, а естественным резервуаром в коже являются волосяные фолликулы [26, 45, 32, 96, 159, 161, 211, 222].

Остроконечные кондиломы (ОК) обычно возникают в местах травматизации при половых контактах, передаются половым путём, в 65–70% случаев их выявляют при обследовании половых партнеров. ОК представляют собой маленькие плоские или остроконечные ограниченные узелки цвета нормальной кожи, которые постепенно превращаются в разрастания значительной величины, напоминающие цветную капусту или петушиный гребень [27, 35, 36, 64, 74, 164, 212, 213].

ВПЧ-индуцированные опухоли кожи

Тип ВПЧ	Вид новообразования
1,2,4, 26,27, 29,41,57,65, 75–78	Вульгарные бородавки
1,2,4, 60,63	Ладонно-подошвенные бородавки
3,10,27, 28,38,41,49	Плоские бородавки
2,3,10,12,15,19, 36,46,47,50	Доброкачественная бородавчатая эпидермодисплазия
1–6,10,11. 16,18. 30, 31, 33, 35, 39–45, 51–59, 70,83	Остроконечные кондиломы
16,18,31,34	Болезнь Боуэна
16,18, 34,39,40,42,45	Бовеноидный папулез
16	Эритроплазия Кейра
18	Плоскоклеточный рак полового члена
5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, 96	Себорейный кератоз

Бородавки – доброкачественные новообразования кожи, различающиеся по клинической и гистологической картине в зависимости от типов ВПЧ, которыми они вызваны. К ним относят обыкновенные (вульгарные) бородавки, главным образом преимущественно ассоциированные с ВПЧ 2, 4, 7 и 57 типов, глубокие подошвенные и ладонные бородавки (ВПЧ 1 типа), плоские бородавки (ВПЧ 3, 10, 41 типов), промежуточные бородавки – сочетание смеси обыкновенных и плоских бородавок (ВПЧ 26, 27, 28, 29 типов), кистозные или пятнистые бородавки, имеющие сходство с плоскими (ВПЧ 60, 63, 65 типов). *Вульгарные бородавки:* множественные безболезненные папулы диаметром 0,2–0,5 см, покрытые папилломатозными разрастаниями и локализующиеся, преимущественно, на тыле кистей и стоп. *Ладонно-подошвенные бородавки:* плотные болезненные округлые папулы и бляшки, локализующиеся на коже подошв или ладоней на одном уровне с неизменной кожей, имеющие зернистую поверхность, покрытую гиперкератотическими наслоениями; в центре образований нередко наблюдаются черно-коричневых точки затромбированных

капилляров, повреждение которых приводит к кровотечению. *Мозаичные бородавки*: диффузные очаги гиперкератоза, локализующиеся на коже ладоней и подошв, чаще в области переднего отдела стопы, нередко покрытые глубокими трещинами. *Кистозные бородавки*: образования в виде мягкого узла с гиперкератозом и трещинами на поверхности, при вскрытии которого выделяется бело-желтое творожистое содержимое; локализуются на давящей поверхности подошвы. *Плоские бородавки*: мелкие множественные папулы цвета нормальной кожи, локализующиеся, преимущественно, на тыле кистей, предплечий, лице и слизистых оболочках. *Нитевидные бородавки*: тонкие роговые выросты, локализующиеся, как правило, вокруг рта, носа и глаз. *Бородавки «мясников»*: гипертрофические бородавчатые разрастания цвета нормальной кожи, напоминающие цветную капусту и локализующиеся на тыле кистей и пальцах у людей, имеющих профессиональный контакт с мясом. *Фокальная эпителиальная гиперплазия*: множественные светлые или бледно-розовые куполообразные папулы размером 0,1–0,5 см, сливающиеся в бляшки и локализующиеся на красной кайме губ с переходом на слизистую оболочку полости рта, десен и языка; встречаются исключительно у лиц индейского происхождения [26, 28, 32, 38, 55, 161, 211].

Верруциформная эпидермодисплазия – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в одном из двух генов (EVER1 и EVER2) в длинном плече 17-й хромосомы, при котором селективное истощение специфических клонов Т-клеток влечёт обширное инфицирование определенными типами (около 20) ВПЧ из рода β . Выделяют два характерных для верруциформной эпидермодисплазии проявления: 1) диссеминированные плоские бородавки, ассоциированные с ВПЧ 3 и 10 типов, возникающие в раннем детстве, преимущественно на шее и туловище и существующие на протяжении всей жизни; 2) бородавчатые образования ассоциированные с ВПЧ 5 и 8 типов, возникающие, в основном, на солнцеоткрытых участках кожи и имеющие высокий онкологический потенциал [28, 38, 55, 204, 277].

Болезнь Боуэна, или рак *in situ*, имеющий вид солитарного очага тускло-

розового цвета, поверхность которого покрыта корками, центр очага несколько запавший возникает в возрасте 40–50 лет обычно локализуется на коже ствола полового члена. Представляет собой интраэпителиальную неоплазию, распространяющуюся на всю толщину слизистой. Изъятие происходит при длительном существовании без лечения и свидетельствует об инвазивном росте [36, 74, 93, 104, 109, 134, 135, 143, 325].

Эритроплазия Кейра гистологически схожа с болезнью Боуэна, встречается у мужчин пожилого и старческого возраста. Типичной локализацией является головка полового члена, внутренний листок крайней плоти, венечная борозда. Проявляется четко очерченной ярко-красной бляшкой с блестящей поверхностью. В 20% случаев отмечена её трансформация в плоскоклеточный рак полового члена [36, 37, 38, 55, 74, 104, 109, 130, 134, 135, 143, 204].

Бовеноидный папулёз обычно возникает у мужчин в молодом возрасте (25–35 лет). Локализуется преимущественно в области ствола полового члена, реже на головке, крайней плоти, уздечке и венечной борозде, проявляется папулами светло-коричневого цвета от нескольких миллиметров до крупных сливных бляшек с лёгким шелушением, плотноватой консистенции [38, 55, 93, 134, 135, 143, 204].

Плоскоклеточный рак полового члена локализуется на головке полового члена, крайней плоти, венечной борозде. Клинически варьирует от слегка приподнятого и уплотненного очага гиперемии с наличием бородавчатых наслоений до распространённого очага с явлением местной деструкции, вплоть до самопроизвольной ампутации полового члена. Его летальность составляет 1–2% [2, 38, 55, 73, 124, 134, 186, 187, 204, 219, 221, 223].

СК — наиболее распространенная доброкачественная ВПЧ-индуцированная пролиферация кожи, возникающая на любом участке кожного покрова, за исключением кожи ладоней и подошв, имеются единичные описания случаев его развития на слизистых оболочках половых органов и на конъюнктиве [28, 38, 55, 45, 96, 159, 204, 222]. Практически одинаково часто встречается у мужчин и женщин, преимущественно старше 40 лет, при этом в популяции старше 60 лет

распространенность достигает 80—100% [5, 10, 12, 114, 129, 155, 204, 205, 217, 220]. Показана чёткая корреляция дебюта СК с возрастом. Так, в когорте 24–49-летних распространенность СК составила 38%, 50–59-летних – 69%, 60–69-летних – 86%, а среди 70–79-летних – более 90% [273, 278, 296, 316, 353, 371, 372]. Так же показана прямая взаимосвязь возраста пациента с количеством очагов СК: от 6 очагов СК в возрастной группе пациентов от 15 до 25 лет до 69 очагов СК в возрастной группе старше 75 лет, подобные результаты были получены в других более поздних работах [9, 13, 14].

Несмотря на многочисленные исследования до сих пор не существует единой теории, которая могла бы прояснить сущность патогенеза, многообразия клинических и морфологических форм СК. На современном этапе изучения СК к предрасполагающим факторам его развития относят: генетическую предрасположенность [9, 13, 14, 28, 38, 55, 287, 297, 300, 363], мутацию 3-го рецептора фактора роста фибробластов (FGFR3) [9, 13, 14, 118, 175, 207, 208], избыточную инсоляцию [171, 176, 181, 235], ВПЧ (5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, 96 типов) [28, 38, 45, 55, 96, 159, 222], иммунологические нарушения [38, 55, 95, 98, 99, 100, 101, 174] и «старение кератиноцитов» [13, 94, 133, 194], обсуждается роль *Pityrosporum ovale* [9, 13, 14], полиомавируса [271]. Популярна теория старения кератиноцитов и нарушения апоптоза, что подтверждается возникновением СК у лиц старше 30 лет, и совпадает с началом инволютивных изменений в коже, проявляющихся в этом возрасте истончением эпидермиса на 10%. Эпидермальные кератиноциты стареют и становятся более устойчивыми к апоптозу, что в большей степени способствует аккумуляции мутаций, увеличивая риск пролиферативного роста [6, 7, 8, 9, 10, 15, 66, 234, 238, 258, 279, 318, 334]. S. Nakamura с соавт. [334], исследуя 5 образцов тканей СК, обнаружили, что продолжительность жизни большинства клеток СК была на 3 недели больше, в отличие от нормальных кератиноцитов, что указывало на сдерживание апоптоза в клетках СК.

Учитывая данные о наследственном генезе СК, С. Hafner и соавт. [297], обследовали лиц с множественными очагами СК в нескольких поколениях семьи

и спорадические случаи, выявили в 71% биоптатов СК мутации гена FGFR-3, частота которых повышалась с увеличением возраста пациентов, а особенно при локализации СК на солнце открытых участках кожи (области головы и шеи). При изучении СК аденоидного типа мутации были выявлены в 85% случаев. В каждом втором биоптате СК авторы обнаружили типичные онко-ассоциированные активирующие мутации PIK3CA (E542K, E545K, H1047R). В 89% случаях СК авторы выявили хотя бы одну онко-ассоциированную мутацию [300, 363].

Учитывая, что генетически детерминированные мутации FGFR3 и PIK3CA выявлены в эпидермальном невусе, наличие аналогичных мутаций в СК может свидетельствовать о «молчащих» мутациях с детства, активация которых происходит с возрастом [297].

Показана прямая корреляция между частотой обнаружения данных мутаций и повышением экспрессии bcl-2 и протеина FGFR-3 в кератиноцитах базального слоя. Сочетание данных мутаций с возрастом и локализацией СК на коже лица и шеи может указывать на роль чрезмерной инсоляции в патогенезе СК [7, 8, 9, 14, 15, 234, 238].

Повышенная экспрессия FGFR3, несущего активирующие мутации, снижает сигнал EGFR и, как следствие, повышает экспрессию FOXN1, находящегося под отрицательным контролем EGFR. Увеличение активности EGFR, наряду с FGFR3, указывает на доброкачественный фенотип СК в отличие от активации только EGFR при злокачественных новообразованиях [7, 8, 9, 14, 208, 363].

По данным ряда исследований при СК выявлена повышенная экспрессия онкопротеина bcl-2, играющего важную роль в развитии злокачественных опухолей кожи, однако мало изученного при доброкачественных новообразованиях, что может указывать на то, что онкопротеин bcl-2 является основным механизмом, тормозящим апоптоз клеток при СК [7, 9, 234, 238, 273, 278, 316, 353, 371].

Рецептор EGFR относится к числу рецепторных тирозинкиназ – важных регуляторов клеточной пролиферации и злокачественной трансформации. Его особенностью является трансмембранная локализация и необходимость во

взаимодействии с соответствующим полипептидным лигандом для реализации киназной активности [3, 9, 13, 14]. Схожее с EGFR строение имеют рецепторы инсулина и инсулиноподобного фактора роста, тромбоцитарный фактор роста и фактор роста фибробластов. Коэкспрессия EGFR и, хотя бы одного из возможных лигандов приводит к активации аутокринной петли регуляции и постоянной активации тирозинкиназной активности EGFR и как следствие – к потере контроля над пролиферацией клеток [11, 85, 123, 125, 177, 195, 201, 208].

Повышение экспрессии EGFR выявлено в стадии активного роста доброкачественных новообразований кожи – СК и фиброэпителиальных полипов, в то же время при вульгарных бородавках экспрессия отсутствовала [9, 11, 12]. Роль EGF предполагается и в развитии паранеопластических кожных синдромов [43, 65, 75, 89, 119, 120, 232]. G. Ponti и соавт. при иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами к EGFR выявили интенсивное мембранное окрашивание клеток всех слоев эпидермиса, за исключением рогового слоя, в биоптатах кожи пациентов с чёрным акантозом, синдромом Лезера–Трела и множественными фиброэпителиальными полипами, а также у пациента с аденокарциномой желудка и синдромом Лезера–Трела. Схожие данные были получены и другими исследователями [324, 342]. Инсулин является мощным фактором, стимулирующим клеточный рост и пролиферацию. Его рецепторы относятся к семейству рецепторов фактора роста и обладают тирозинкиназной активностью, которая и запускает специфические внутриклеточные пути передачи митогенного и метаболического сигналов [9, 11, 14, 207, 208]. А.К. Александрова и соавтр. в проведенном ИГХ-исследовании биоптатов СК и видимо здоровой кожи при помощи моноклональных антител к EGFR сравнили выраженность экспрессии EGFR у больных с СД 2-го типа и без него. Они выявили при СД 2-го типа интенсивное диффузное окрашивание мембран более 50% клеток СК у 80% больных, умеренное (30–50% клеток) – у 15% больных и слабое (10–30% клеток) – у 5% больных. У больных СК без СД 2-го типа интенсивность окраски была слабее более чем на 10%, но менее чем на 30% клеток СК у 70% больных, умеренная экспрессия EGFR отмечалась у 22,5%

больных, диффузная, выраженная более чем 50% клеток СК – у 7,5% больных. Авторами показано, что в некоторых биоптатах видимо здоровой кожи, взятых у больных СК с СД 2-го типа, также была выраженная экспрессия EGFR, при этом у больных без нарушений углеводного обмена, отмечалась лишь слабая экспрессия EGFR в базальном слое эпидермиса [207, 208]. Возможно, что гиперэкспрессия EGFR при СК является результатом МН, а не диагностическим признаком наличия злокачественного новообразования внутренних органов. Повышенная экспрессия EGFR у пациентов с СК и сопутствующим СД 2-го типа обусловлена инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, при которых нарушение регуляции передачи сигнала инсулина в клетку приводит к изменению синтеза и сигнального пути EGF, регулирующего и обуславливающего пролиферацию и рост кератиноцитов в очаге [3, 9, 11, 14, 85, 123, 195, 201, 208].

Считают, что на момент выявления СК паранеоплазии могут присутствовать в 10–15% случаев [43,65, 75], а иногда они проявляются даже раньше основного заболевания. Описано до 70 вариантов паранеопластических синдромов [89, 119, 120, 232], от сугубо лабораторных (гиперкальциемии) до имеющих яркую клиническую картину (как при синдроме Гаммела).

В подавляющем большинстве (до 70%) паранеоплазии представлены кожными синдромами [43,65, 75, 89, 119, 120, 232]. С практической точки зрения паранеопластические синдромы интересны тем, что в некоторых случаях помогают заподозрить онкопатологию на более ранней («доклинической») стадии, когда еще нет местных проявлений новообразования, и направить больного на соответствующее обследование.

К подобным синдромам, сигнализирующим о возможном наличии скрытой опухоли, относится синдром Лезера–Трела (Leser–Trélat syndrome, эруптивный себорейный кератоз). Это факультативный паранеопластический синдром, характеризующийся внезапным появлением СК, с быстрым увеличением их количества и размера. В 70% наблюдений синдром Лезера–Трела сочетался с онкологическими заболеваниями: чаще всего с аденокарциномой пищеварительного тракта (толстая кишка, желудок, поджелудочная железа,

печень), реже – с раком предстательной железы, мочевого пузыря, почки, лёгкого, молочной железы, матки, яичника, злокачественными лимфомами [43, 65, 75, 89, 119, 120, 203, 254, 276, 299, 304]. Характерно «толчкообразное» появление СК в количестве от одного десятка до нескольких сотен, напоминающих «капли дождя».

В некоторых случаях СК имеют «цветущий» вид, с гиперемией кожи по периферии с кожным зудом. Также возможен вариант периферического роста ранее имевшихся очагов СК [19, 203]. Иногда высыпания появляются за нескольких лет до манифестации «причинной» опухоли, а иногда возникают на фоне уже развитого онкопроцесса [19, 203]. Патогенез их до конца не ясен. Обсуждается влияние различных опухолевых факторов роста и повышенной чувствительности к ним кератиноцитов, с последующей гиперпролиферацией [19, 254, 342]. При проведении специфического противоопухолевого лечения описаны случаи спонтанной инволюции СК [19, 43].

В иностранной литературе принято различать синдром (syndrome) и симптом, или признак (sign) Лезера–Трела. В первом случае – наличие характерных кожных проявлений в сочетании с верифицированной опухолью, во втором – с только предполагаемым онкопроцессом, который требует своего поиска [19, 342]. Стоит отметить, что некоторые авторы, не отрицая возможности существования данного синдрома, допускают и вероятность случайного сочетания СК с онкопатологией [19, 299, 312, 323]. Некоторые авторы показали, что маркером онкопроцесса может быть не только синдром Лезера–Трела, но и СК в целом [9, 19, 119].

Так, было выявлено, что среди онкологических больных в 2 раза чаще встречались СК лица и шеи: у 20,4% онкобольных и 10% больных контрольной группы; при этом у женщин СК лица и шеи были в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Среди онкологических больных наиболее часто СК лица и шеи выявлялся у женщин со злокачественными новообразованиями молочной железы (19,3%), репродуктивной системы (17,5%) и щитовидной железы (12,3%). У мужчин – при опухолях бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта (по 8,8%).

Показано, что у большинства онкологических пациентов (80,7%) давность существования СК лица и шеи не превышала трех лет [117, 118, 119, 120].

Малигнизация СК наблюдается редко, как правило, после систематических травматизаций, раздражающих воздействий [155]. Были опубликованы клинические случаи трансформации СК в болезнь Боуэна, базалиому [155]. По результатам ретроспективного анализа 813 гистологических препаратов с диагнозом СК злокачественная трансформация СК в интраэпидермальную карциному была обнаружена в 4,4% [9, 155]. Наблюдали трансформацию акантолитической формы СК в бовеноидную форму интраэпидермального рака в 1,4% [9, 155]. Имеются сообщения о коллизионных опухолях, содержащих злокачественные новообразования и СК. Так, описан пациент с клиническим диагнозом СК, у которого при гистологическом исследовании в пределах очага СК была выявлена меланома [317]. Описано обнаружение плоскоклеточной карциномы в пределах очага СК у женщины 84 лет. Опухоль была представлена базалоидными клетками с псевдороговыми кистами и с накоплениями меланина. Именно в центре элемента находился атипичный пул клеток, в которых наблюдались явления ядерной атипичности, митоза и апоптоза [9, 155].

При изучении иммунологических показателей периферической крови у пациентов с СК была выявлена тенденция к незначительному повышению количества лейкоцитов и снижению количества лимфоцитов по сравнению с лицами без СК [98, 99, 100, 101, 159]. При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентов с СК, по сравнению с лицами без СК, статистически достоверных различий найдено не было [98, 99, 100, 101, 159]. При исследовании показателей функциональной активности клеток периферической крови пациентов с СК показано усиление активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов. Такая особенность функционирования нейтрофилов периферической крови у больных с СК может указывать на наличие инфекционного генеза заболевания. Изучение показателей гуморального иммунитета у практически здоровых людей и пациентов с СК выявило статистически достоверное увеличение содержания иммуноглобулина М

($1,3 \pm 0,38$ Г/л), по сравнению с условно здоровыми лицами ($1,08 \pm 0,32$ Г/л) ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при СК, вероятно, происходит активация противоинфекционного, а не противоопухолевого иммунитета, что, в свою очередь, подтверждает роль ВПЧ в его сложном патогенезе [98, 99, 100].

При СК высыпания, как правило, множественные, с тенденцией к группировке или рассеянные по всему кожному покрову. Суммарное количество очагов, в основном, не более 10. Начинается с жёлтого пятна округлой, иногда овальной формы, которое по мере периферического роста начинает приподниматься и приобретает жёлто-коричневую или чёрную окраску. Элементы могут достигать 4–6 см в диаметре и более. Поверхность их постепенно покрывается жирными, растрескивающимися и легко снимающимися корками. Позднее корки становятся более плотными, образуя гиперкератотическое наложение, иногда формируется кожный рог. Субъективных ощущений СК не вызывает [38, 55, 203, 204, 254, 276, 299, 304].

Нередко СК ассоциируется с базалиомой и другими формами кожного рака. СК с плоскоклеточной атипией проявляется гистологически картиной СК с клеточной атипией и дискератозом; элементы напоминают болезнь Боуэна или плоскоклеточный рак кожи. Клинически атипичные элементы СК, которые имеют бурный рост, обязательно должны гистологически верифицироваться. Клеточная атипия – показание для хирургического иссечения [7, 8, 9, 14, 15, 234, 238, 305, 370].

В гистологической классификации опухолей кожи ВОЗ выделяют пять разновидностей СК [9, 118, 155, 207].

- Раздраженный СК. Характеризуется присутствием выраженной лимфоцитарной инфильтрации в сосочковом слое дермы и внутри новообразования, а также более явной плоскоклеточной дифференцировкой.
- Аденоидный, или ретикулярный, СК. Состоит из тонких мелких анастомозирующих эпителиальных тяжей, формирующих петлистую сеть. Тяжи

часто пигментированы, включая роговые кисты, хотя последние могут отсутствовать.

- Плоский СК. При этой форме очаги только слегка приподняты и часто имеют более выраженную пигментацию.

- СК с наличием внутриэпидермальной эпителиомы. СК может включать очаги внутриэпидермальной эпителиомы (феномен Borst–Jadassohn) с формированием чётких гнёзд маленьких, однородных базалоидных клеток в пределах эпидермиса, резко отличающихся от смежных нормальных кератиноцитов. Эти изменения не являются самостоятельной нозологической формой.

- Меланоакантома. Редкая гистологическая разновидность СК с большим содержанием коричневого пигмента. Однако, в отличие от других форм СК, при которых меланин содержится почти исключительно в кератиноцитах, при этой форме специальными методами окраски обнаружены крупные отростчатые пигментсодержащие клетки-меланоциты. Считают, что меланоакантома является доброкачественной смешанной опухолью из меланоцитов и кератиноцитов. Случаи озлокачествления редки.

В отечественной литературе выделяют редкие клинические формы СК [9, 28, 204]:

- Бородавчатоподобная форма СК. Характеризуется плоскими пигментированными очагами в основном на тыле кистей и разгибательной поверхности предплечья; поверхность их шершавая, что особенно видно при боковом освещении. Данную форму СК нужно отличать от элементов старческого лентиго.

- Stucco keratosis (гиперкератотический СК, акантотический СК, веррукозный СК). Проявляется множественными поверхностными папилломатозными образованиями с признаками СК. Располагаются элементы на симметричных участках конечностей, в основном, в области ахилловых сухожилий, на тыле кистей, предплечьях. Диаметр образования до 10 мм, форма круглая, поверхность покрыта сухими тонкими серо-белыми чешуйками, легко

удаляющимися без признаков кровотечения и вскоре образующимися снова. Встречается в пожилом возрасте.

- Сетчатый пигментированный дерматоз сгибательных поверхностей конечностей (себорейный веррукоз) – наследственный дерматоз, встречается редко. Одинаково распространён как у мужчин, так и у женщин. Излюбленная локализация – сгибательные поверхности конечностей. Проявляется голубоватыми пятнами, сетчатой гиперпигментацией и коричнево-черными папулами, которые похожи на плоские бородавки. Иногда элементы слегка приподняты над уровнем кожи, приобретая сходство с бородавчатоподобной формой СК: встречаются изменения, сходные с лихеноидной формой (но без папилломатоза и веррукоза), а также пигментированные чёрные комедоноподобные элементы или точки с рубцеванием (особенно вокруг рта). Имеются некоторые отличия в молодом возрасте. В этот период поражение кожи имеет вид коричнево-чёрной пятнистой или сетчатой пигментации на сгибательной поверхности конечностей, приобретающих серо-сальную или голубоватую окраску.

СК необходимо дифференцировать с кератопапилломой, вульгарной бородавкой, базалиомой, меланомой.

Таким образом, многообразие клинических и гистологических форм СК может приводить к ошибкам в диагностической и лечебной тактике, а спорность патогенеза и возможно взаимосвязь с МН, онкопроцессами диктуют необходимость дальнейшего изучения проблемы СК не только для оптимизации ведения таких больных, но и ранней диагностики фоновой соматической патологии.

1.3. Современные подходы к ведению себорейного кератоза

Тактика ведения больных СК определяется тем, что достаточно часто эти новообразования воспринимаются лишь как эстетическая проблема или как возрастные изменения. В определенных ситуациях при быстром росте очагов СК, изменении их цвета (черный, темно-коричневый) или травматизации они

воспринимаются как опухоль кожи или меланома. Именно это определяет основной подход к ведению таких больных – удаления СК разнообразными методами: хирургическим, лазерной деструкцией, диатермокоагуляцией, методами радио-, фото-, криодеструкции, обсуждая их преимущества и недостатки [44, 51, 52, 69, 88, 92, 142, 145, 156, 170, 172, 184, 193, 211, 317, 330, 339]. Ведущей причиной неуспеха указанного подхода является не столько недостаточный радикализм в удалении очага СК, обусловленный намерениями минимизировать травматизацию окружающих здоровых тканей и получить наилучший косметический эффект, сколько не выявленные патогенетические факторы их развития.

Разбирая особенности различных методов удаления СК можно отметить следующее:

1. Суть *криодеструкции* заключается в разрушающем действии сверхнизких температур на подлежащие ткани, реализуемым за счет глубокого замораживания структур дермы [29, 54, 107, 108, 115, 152]. Морфологическими исследованиями показано, что некрозу с последующей резорбцией более подвержены патологические клетки с повреждённой мембраной за счет её разрыва кристаллами льда, при этом клетки окружающих здоровых тканей сохраняют способность к регенерации после холодового удара и оттаивания, имеется гемостатический эффект [115, 197, 239, 367]. Однако до сегодняшнего дня не разработаны унифицированные критерии в отношении частоты, длительности и интенсивности криодеструкции.

Криодеструкцию проводят тремя методами: открытое распыление, закрытое распыление и аппликация жидкого азота палочкой с ватным наконечником [29, 54, 178, 183, 185, 209, 239].

При методе открытого распыления используют ручной криоаппарат со спусковым устройством в комплекте с насадками различного размера распылительного отверстия, через которое направляют поток жидкого азота с расстояния 1–2 см под углом 90°. Применяют пульсирующее распыление: сплошное, круговое или по типу движения кисточкой. При этом для папулёзных

или гипертрофических очагов СК требуется более длительная экспозиция – до 15 секунд и с формированием венчика (клиническая граница заморозки) 2–3 мм по периферии очага. Показано, что слишком агрессивная заморозка может привести к формированию рубца или гипопигментации. Для предупреждения этого предпочтительно использовать легкий режим заморозки [41, 48, 54, 115, 107, 185].

Для лечения небольших очагов СК или очагов, находящихся в замкнутых пространствах, используют «закрытый» метод криодеструкции. При этом к криоаппарату присоединяют медный криозонд, который плотно прижимают к поверхности удаляемого образования и наполняют жидким азотом. Время заморозки при этом методе должно быть меньшим, поскольку конечная температура у его основания достигается быстрее в сравнении с открытым распылением [29, 54, 107, 108, 152, 183, 185, 197, 198, 215, 239].

При отсутствии аппарата для криодеструкции используют «камышовый метод» – аппликация жидкого азота палочкой с ватным наконечником, который после помещения в резервуар с жидким азотом плотно прижимают к очагу, пока вокруг него не образуется венчик размером в 2–3 мм (в среднем 10–15 секунд). Показана хорошая переносимость метода при локализации очагов СК в местах, где нужно щадить окружающие ткани: окологлазничная область, гениталии. Для достижения положительного результата при удалении СК, независимо от выбранного метода криодеструкции достаточно одного цикла замораживания, однако в некоторых случаях проводят и больше [29, 48, 54, 107, 108, 178, 185, 197, 198, 215, 239].

Учитывая экономическую обоснованность процедуры, общую доступность, а также отсутствие необходимости в местной анестезии, криодеструкция востребована среди специалистов и пациентов. Преимуществами процедуры являются: быстрое заживление раневого дефекта без последующего грубого рубцевания, что обуславливает должный косметический эффект. Основные недостатки – местная воспалительная реакция после проведения процедуры, болезненность, невозможность контролировать глубину воздействия, что может

приводить к обморожению окружающих тканей, гипер- или чаще гипопигментации, образованию рубцов, возможности присоединения вторичной инфекции, к формированию очаговой алопеции в области волосистой части головы [170, 178, 183, 185, 197, 198, 215, 239].

По данным И.А. Ламоткина, криодеструкция показала хороший результат при лечении СК у 87,2% пациентов [114, 115, 139].

2. *Механический кюретаж* чаще всего применяют для терапии гиперкератотических форм СК. Кюретаж можно использовать в сочетании с последующей электрохирургией. К недостаткам кюретажа можно отнести возможность терапии только ограниченного количества очагов, необходимость проведения местной анестезии, формирование гипо- и гиперпигментации, рубцов [38, 48, 55, 170].

3. Одним из методов удаления очагов СК является *механическая дермабразия*, суть которой заключается в удалении эпидермиса специальными фрезами (проволочной щётки или алмазного диска) или способом «холодной стали» до сосочкового слоя дермы. Способ эффективный, но достаточно травматичен, что требует применения местной или общей анестезии, достаточно длительного периода реабилитации [38, 48, 55, 170].

4. В лечении СК описано успешное использование *абляционных Er:YAG- и СО-лазеров* нескольких типов: непрерывного действия, с квазинеперемежным режимом и импульсные высокоэнергетические. Суть методики заключается в воздействии на очаг СК постоянного волнового лазерного излучения, вызывающего термическое повреждение облучаемых тканей. Однако неконтролируемое воздействие может приводить к формированию некроза, пролонгирующего заживление и рубцеванию. Важно учитывать, что длительность светового импульса должна быть меньше времени термической релаксации, чтобы удалось нагреть пигмент-мишень до нужной температуры, но при этом не перегреть и не повредить окружающие ткани. Поскольку время тепловой релаксации меланосомы составляет около 1 мкс, то для селективного воздействия необходимо использовать длительность лазерных импульсов

субмикросекундного и наносекундного диапазона. Данным требованиям наиболее соответствуют эрбиевые лазеры, обладающие меньшей проникающей способностью по сравнению с CO₂-лазерами, обладающими малым коагулирующим эффектом. У пациентов с иммуносупрессией или сахарным диабетом из-за более высокого риска присоединения вторичной инфекции не рекомендуют использование лазерной деструкции. Особенностью заживления после лазерной деструкции является относительно раннее и активное формирование грануляционной ткани и улучшение микроциркуляции, рост микрососудов, что обеспечивает благоприятную трофику тканей и более быстрое завершение репаративных процессов. Недостаток метода: невозможность получить материал для патоморфологического исследования, что не только препятствует надлежащей и своевременной верификации диагноза, но и опосредованно может ухудшить прогноз. Применение лазеротерапии позволило бы повысить качество лечения пациентов с СК, однако для этого метода лечения не сформулированы общие принципы подхода к терапии, дифференцированные методики выполнения процедуры, включающие мощность и параметры излучения [30, 87, 89, 90, 112, 121, 122, 127, 144, 192, 237, 257, 331, 362].

5. *Электрохирургическую деструкцию* проводят под местной анестезией. Суть методики заключается в воздействии высокочастотных электрических колебаний, вызывающих коагуляцию подлежащей ткани. Существенным недостатком метода является возникновение объёмного термического поражения ткани, вокруг удаляемой СК, что может привести к образованию грубого рубца, а также более длительный срок заживления раневого дефекта в сравнении с радиохирургическим удалением [28, 38, 48, 55, 170].

6. *Радиохирургическое удаление* проводят под местной анестезией с использованием радиоволны большой мощности. Метод основан на эффекте выпаривания тканей под воздействием токов высокой частоты мощностью 240-300 Вт с незначительной коагуляцией подлежащих слоев. Радиохирургическая деструкция противопоказана при наличии

кардиостимулятора, тяжелых нарушений сердечного ритма. Недостатком метода также является невозможность получить материал для гистологического исследования [48, 72, 117, 120, 167, 170, 250].

7. *Фракционный фототермолиз* основан на формировании микроскопических колонн теплового повреждения (микротермальных лечебных зон) в эпидермальном и дермальном слоях кожи. При этом ткани, окружающие эти участки, остаются неповрежденными, процесс репарации происходит быстрее, чем при использовании стандартных методик. Лечение данным методом в течение 2–4 сеансов с 3–4-недельными интервалами приводит к исчезновению очагов СК через 1–3 месяца после курса лечения. Однако через 6 месяцев в ряде случаев отмечают появление новых очагов СК. Преимуществом метода является практически полное отсутствие побочных эффектов [38, 40, 48, 55, 170].

8. Для топической терапии СК (в особенности, при множественных очагах) применяют *5-фторурацил* в виде 0,5 и 5% крема. 5-фторурацил является антиметаболитом группы структурных аналогов пиримидина, который блокирует реакции метилирования дезоксиуридиловой кислоты, что приводит к ингибированию синтеза ДНК путём образования структурнонесовершенной РНК, в результате чего нарушается процессинг и синтез белка. Препарат наносят 2 раза в день в течение 2–4 недель. В течение 2 недель после окончания курса терапии происходит реэпителизация очагов. Из нежелательных реакций стоит выделить возможное возникновение воспалительной реакции, изъязвлений, возможно возникновение дискомфорта, зуда и болезненности в местах нанесения препарата. К недостаткам метода можно отнести фотосенсибилизирующее действие препарата, что ограничивает его широкое применение в весенне-летний период. Клинический эффект от применения 5-фторурацила наблюдают у 50 % больных, при этом риск рецидива может составлять 55%. Можно в некоторых случаях применять 5-фторурацил ежедневно в течение 1 недели перед криодеструкцией для повышения эффективности терапии [38, 48, 55, 170, 327].

9. *Срединный и глубокий пилинг* (трихлоруксусной кислотой, высокопроцентными α -гидроксикислотами, фенолом, хлоридом цинка и др.)

вызывает удаление слоев эпидермиса и верхних слоев дермы. Восстановление эпидермиса происходит в течение 7 дней. Пилинг может быть альтернативной методикой при распространенных поверхностных СК в области лица. Эффективность метода составляет около 75%, частота рецидивов в течение года после лечения 25–30% [38, 48, 55, 170].

10. Применение *глицифоновой мази* может быть методом выбора при локализации СК в областях, труднодоступных для хирургического лечения, при отказе или наличии противопоказаний к физическим деструктивным методам лечения. 30% глицифоновая мазь (диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты) – противоопухолевое средство алкилирующего типа действия. Отторжение очагов СК происходит после 7–12 аппликаций, образовавшаяся после этого эрозия эпителизируется в течение 8–10 дней. Нежелательные реакции: гиперемия, отек, зуд, боль в месте нанесения, особенно в периорбитальной области [48, 170].

11. В некоторых исследованиях показана эффективность 2-кратного топического применения *40% раствора перекиси водорода* с интервалом в 3 недели. При локализации на лице применение данного метода было эффективно в 65% случаев, на туловище – в 46%, на конечностях – в 38% случаев соответственно. Уже после первой обработки очаги СК на лице регрессировали в 43% случаев, на туловище – в 31%, на конечностях – лишь в 14% случаев. При этом наиболее частыми ранними побочными реакциями были эритема, жжение и отёк в области нанесения раствора, которые проходили в течение недели и, в основном, были слабо выраженными. Отдалённые побочные реакции, такие как депигментация и рубцевание, наблюдались редко; реже встречались при очагах на лице [241, 245, 246, 281, 346, 361].

12. Преимуществом *фармакоиммунологических препаратов* (ретиноиды, имихимод) является возможность их использования для терапии множественных очагов СК, кроме того, применение фармакоиммунологических препаратов исключает образования рубцов.

Ретиноиды (этретинат, ацитретин, ретинальдегид, адапален) – дериваты

витамина А, устраняют вызванный УФ-облучением дефицит витамина А в эпидермисе, обладают антиоксидантным эффектом. По различным данным, этретинат при местном применении эффективен в 82–85% случаев. В некоторых работах отмечается, что топические ретиноиды оказывают лишь незначительное позитивное терапевтическое и профилактическое влияние на кератоз, добиваясь лишь осветления очагов, но не их исчезновения. Среди побочных явлений часто встречаются воспалительные реакции, развитие ирритантного дерматита [38, 48, 55, 170].

Имихимод (3,5% и 5% крем) является специфическим агонистом рецепторов TLR-7, относится к классу модификаторов иммунного ответа [3]. Он первично связывает Toll-like-рецепторы антигенпрезентирующих клеток, что ведет к повышению уровня IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ и других цитокинов, являющихся индукторами воспалительного ответа. Данными свойствами объясняются противовирусное и противоопухолевое действия препарата. Препарат наносят на очаги СК 1 раз в день 2–3 раза в неделю в течение 16 недель, после чего следует 4-недельный перерыв. Если очаги СК сохраняются, лечение продолжают еще 4 недели. Имихимод обычно хорошо переносят пациенты, однако в некоторых случаях возможно развитие эритемы, корок, эрозий и изъязвлений. Полную ремиссию после лечения имихимодом наблюдают у 84 % пациентов. В некоторых странах Европы при выраженном воспалительном ответе рекомендуют снижение дозы и кратности нанесения препарата до 1 раза в неделю или использование крема меньшей концентрации (2 или 3,75%). После окончания лечения у 10% пациентов могут наблюдаться рецидивы. К недостаткам метода относят воспалительную реакцию, лежащую в основе действия препарата, которая может быть довольно выраженной и сопровождаться интенсивным покраснением, образованием корок, инфильтратов, эрозий, зудом, болями. Побочные эффекты отмечают у 77,2% пациентов. Также возможны системные побочные явления, такие как суставные, мышечные, головные боли, лихорадка [68, 83, 139, 166, 170, 179, 206, 236, 314].

13. Для терапии множественных очагов применяют *фотодинамическую терапию* с использованием фотосенсибилизаторов, обладающих свойством избирательно накапливаться в атипичных кератиноцитах с последующим (через 14–18 часов) облучением лучами видимого, чаще всего красного, спектра. При терапии СК наиболее часто используют топические фотосенсибилизаторы: предшественник протопорфирина-9, 5-аминолевулиновая кислота и ее производное – липофильный агент метиламинолевулинат. В присутствии световых волн определенной длины фотосенсибилизатор активируется, в пораженных клетках вызывает цитотоксические и цитостатические процессы за счет образования активированных форм кислорода: синглетного и супероксидного радикала, оказывающих хемомодифицирующее воздействие на мембраны опухолевых клеток и повреждающее действие на сосуды, возникает ишемия пораженных участков, вследствие чего происходит их некроз и апоптоз. Полное выздоровление наблюдают в 70–78% случаев после однократного лечения, в 90% – после 2 облучений и более [58, 48, 112, 170].

Преимуществом фотодинамической терапии является возможность обработки большой площади поражения за один сеанс терапии и приемлемый косметический эффект после проведения процедуры. В настоящее время не разработаны оптимальные стандарты интенсивности излучения, длины волны и дозы облучения при применении лазерных и нелазерных установок для фотодинамической терапии. Оптимальное время экспозиции после местного нанесения фотосенсибилизатора на пораженную зону также пока не определено. К недостаткам метода относят болезненность во время облучения, развитие выраженной местной реакции в виде гиперемии, зуда, инфильтрата и возможность образования корок и эрозий [228, 229, 230].

14. Традиционное *хирургическое удаление* проводят в случае неэффективности предыдущих методов лечения, либо в случае подозрения на инвазивный рост, когда необходимо проведение гистологического исследования. Однако метод является более сложным для выполнения, особенно при обильно васкуляризированных, рельефных участках лица (ушная раковина, наружный нос

и др.). При наличии раздраженной формы СК предпочтение следует отдавать хирургической эксцизии очага с последующим проведением морфологического исследования. Несмотря на множество имеющихся методик удаления СК, в настоящее время нет чёткого алгоритма лечения пациентов с СК. В связи с этим существует необходимость разработки более эффективных и, вместе с тем, менее травматичных методик лечения, позволяющих достичь радикального удаления очага без ущерба для эстетического состояния кожи, предупредить рецидивы, особенно при сопутствующей соматической патологии и наличии иммуносупрессии и инсулинорезистентности [38, 48, 55, 170, 204].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, изученность ВПЧ остаются неясными механизмы его персистенции и активации в коже. Остается спорным клиническое значение ВПЧ-пролифераций кожи на фоне соматической патологии, эндокринопатий, онкопроцессов. Недостаточно изучены триггерные факторы дебюта и/или рецидивирования СК особенно на фоне полиморбидности в целом и особенно в дерматовенерологии.

Не разработан алгоритм лечебно-диагностической тактики и этапность проведения эксцизионных и терапевтических методов лечения, что делает актуальной проблему СК.

Разработка персонифицированного подхода к выбору метода удаления очагов СК выявления патологии позволит добиться максимального эстетического эффекта, а разработка программ лечения и реабилитации больных СК с использованием медикаментозных и немедикаментозных способов болезнь-модифицирующей терапии будет способствовать сохранению соматического благополучия и трудоспособности больных.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала и дизайн исследования

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО) за период 2017 по 2022 гг.

В исследование были включены 834 пациента, которые добровольно предоставили письменное информированное согласие на участие. Во время предварительного опроса все больные были ознакомлены с целями и характером исследования и проинформированы по всем интересующим аспектам. Проведенное исследование соответствовало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам. Получено разрешение комитета по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Критериями включения больных в исследование было: наличие СК и согласие пациента на включение в исследование и выполнение надлежащих процедур.

Критериями исключения являлось: несогласие пациента принимать участие в исследовании, беременность и лактация.

Работа выполнена в 4 этапа (Рисунок 2.1.). На 1-м этапе работы с целью определения особенностей течения СК были обследованы 834 пациента в четырех возрастных группах: молодой возраст (18–44 лет), средний (45–59 лет), пожилой (60–74 лет), старческий (75–90 лет), обратившихся и получавших лечение в Республиканском клиническом дерматовенерологическом диспансере (РКДВД) МЗ ДНР (клиническая база кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. ГОРЬКОГО).

При осмотре пациентов определяли фототип по Фицпатрику, наличие маркеров фотостарения и фотоповреждения кожи (морщины, ксероз, дисхромии, телеангиоэктазии, гиперплазию сальных желез и солнечное лентиго).

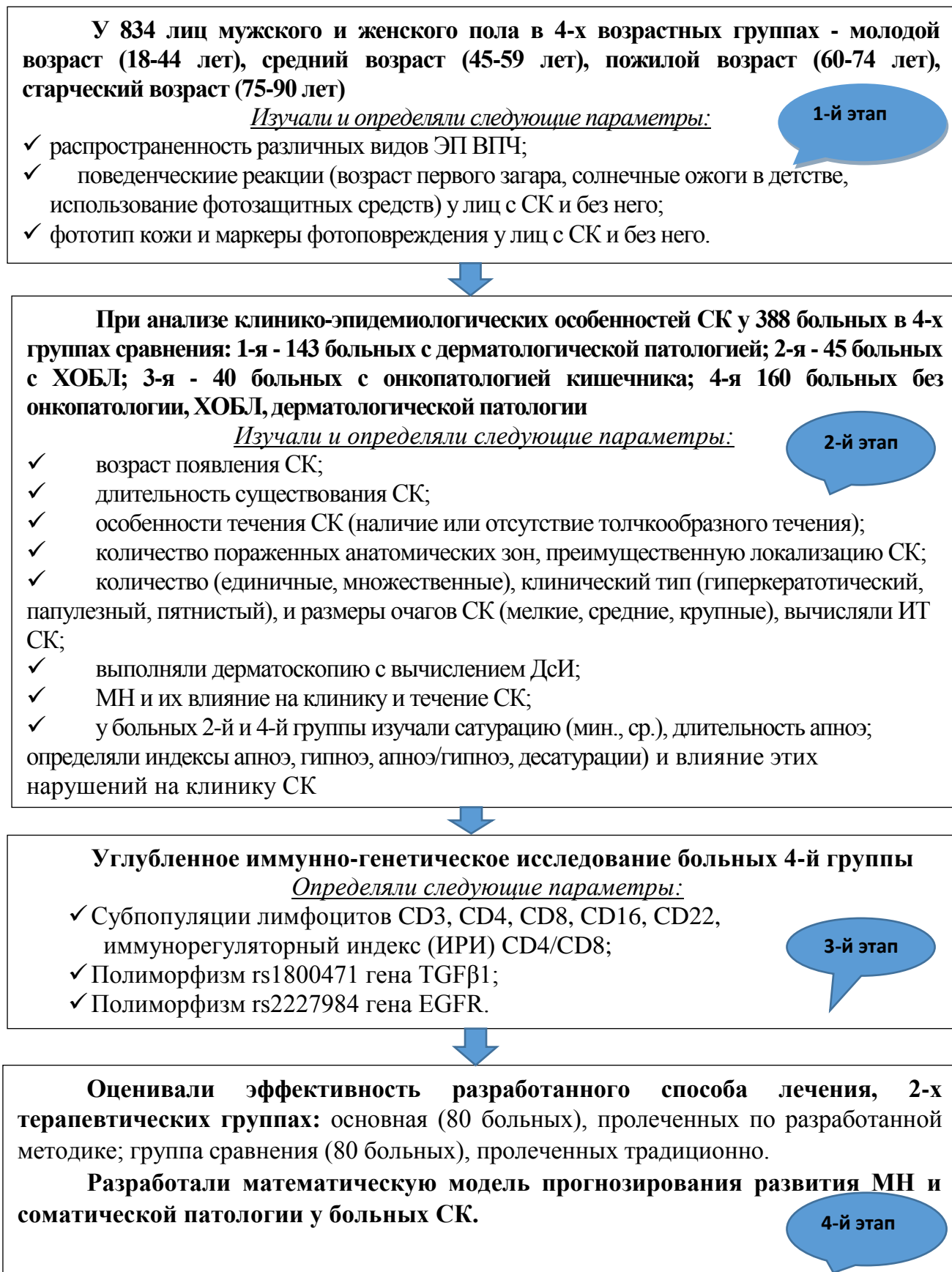


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

При опросе собирали дерматологический анамнез и изучали поведенческие реакции (возраст первого активного солнечного загара, возраст первого солнечного ожога, использование фотозащитных средств).

На 2-м этапе с целью выявления особенностей клиники и течения СК в зависимости от сопутствующей патологии были обследованы 388 больных в возрасте от 26–86 лет, разделенных на 4 группы:

1-я группа – 143 больных СК с ДП;

2-я группа – 45 больных СК с ХОБЛ;

3-я группа – 40 больных СК с онкопатологией кишечника;

4-я группа – 160 больных СК без онкопатологии, ХОБЛ и ДП.

Больные были обследованы согласно унифицированным клиническим протоколам оказания медицинской помощи населению МЗ ДНР согласно их основного заболевания. Проведен сбор анамнеза и анализ имеющейся медицинской документации, осмотр, дерматоскопия очагов СК, по показаниям – высокочастотное ультразвуковое и морфологическое исследование очагов СК.

Определяли: общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ по унифицированным методикам, общий анализ мочи, проводили серологическое исследование крови на сифилис; исследование крови на наличие австралийского антигена; кал на яйца и членики гельминтов. Определяли уровень глюкозы, инсулина в крови натощак, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, билирубин и его фракции, сывороточные ферменты печени – аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу. [82]. Проводили электрокардиографическое исследование сердца, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы, молочных желез. При необходимости пациенты были консультированы врачами-специалистами: эндокринологом, ревматологом, терапевтом, гастроэнтерологом и онкологом.

По разработанной оригинальной формуле определяли индекс тяжести СК, где учитывали возраст дебюта СК (В), количество очагов СК (А) в каждой из следующих анатомических областей тела: голова, шея (Агш), верхние конечности (Авк), туловище (Ат), нижние конечности (Анк).

Индекс тяжести СК рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Индекс тяжести СК} = \frac{A_{гш} + A_{вк} + A_{т} + A_{нк}}{4} + B \quad (2.1)$$

где А – количество очагов;

А_{гш} – голова, шея;

А_{вк} – верхние конечности;

А_т – туловище;

А_{нк} – нижние конечности

В – возраст дебюта

Количество очагов СК оценивали в баллах по специальной шкале от 0 до 5. Отсутствие очагов СК в данной анатомической области – 0 баллов; от 1 до 5 очагов – 1 балл; от 6 до 10 очагов – 2 балла; от 11 до 20 очагов – 3 балла; от 21 до 30 очагов – 4 балла; более 30 очагов – 5 баллов.

Возраст дебюта СК также оценивали в баллах по шкале от 0 до 5. Возраст пациента старше 70 лет – 0 баллов; от 60 до 70 лет – 1 балл; от 50 до 60 лет – 2 балла; от 40 до 50 лет – 3 балла; от 30 до 40 лет – 4 балла; до 30 лет – 5 баллов.

Минимальное значение ИТ СК составляло 0 баллов, максимальное – 10 баллов. ИТ СК считали лёгким, если его значение было менее 3 баллов, среднетяжелым при значении – от 3 до 7 баллов и тяжелым – при значении более 7 баллов.

На 3-м этапе выполняли углубленное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 160 больных с СК без онкопатологии, без ХОБЛ и без ДП. Определяли сатурацию периферической крови, субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, мутации трансформирующего росткового фактора бета-1 в полиморфизме Arg25pro в гене TGFb1, мутации рецептора эпидермального фактора роста EGRF.

На 4-м этапе оценивали эффективность разработанного способа лечения, проведенного в 2 терапевтических группах: 1-я – основная (80 больных), пролеченных по разработанной методике; 2-я группа – сравнения (80 больных),

пролеченных традиционно. На основании выявленных взаимосвязей (клинических, лабораторных, генетических и биофизических) в дальнейшем была построена логистическая модель прогнозирования индивидуального течения СК, разработан и внедрен в практику дифференцированный лечебно-профилактический подход к ведению больных.

2.2. Биофизические методы

Для проведения дерматоскопии использовали портативный ручной дерматоскоп Heine Delta 20 Plus (Германия) со следующими техническими характеристиками: коэффициент увеличения – $\times 10$, фокусное расстояние – от 5,5 до 7,6 диоптрий, источник света – 4 светодиода (LED), индекс цветопередачи более 87, температурный режим цветопередачи – 5000К, что позволяло детально визуализировать морфологию кожных поражений, в т.ч. выраженность гиперкератотического и сосудистого паттерна в дерме. Исследование проводили в иммерсионном режиме с применением жидкой среды непосредственно между линзой контактной платы дерматоскопа и поверхностью кожи больного. В качестве иммерсионной жидкости применяли антибактериальный гель с высокой степенью вязкости для предотвращения плотного контакта с поверхностью исследуемого очага СК и сохранения визуализации сосудистых структур дерматоскопической картины.

Цифровые изображения клинической и дерматоскопической картины исследуемых очагов СК получали с помощью цифрового фотоаппарата Canon D 600 («Canon», Япония) и фотоадаптора для присоединения дерматоскопа («Heine», Германия) (Рисунок 2.2).

Анализировали выраженность границ СК и два дерматоскопических паттерна (ДсП) – гиперкератотический и сосудистый. В гиперкератотическом оценивали 6 признаков (милиумподобные кисты, комедонподобные отверстия, трещины и гребни, сетеподобные структуры, церебриформная модель, структуры, подобные толстым пальцам), в сосудистом – 4 признака (эритему и сосуды – точечные, линейные или по типу «шпилек для волос»). [18, 42, 46, 56, 57, 59, 61,

63, 71, 80, 84, 103, 106, 136, 140, 147, 148, 149, 153, 154, 163, 164 173, 188, 189, 191, 199, 200, 218, 243, 248, 264–269, 280, 290, 298, 356, 366].



Рисунок 2.2. Схематическое изображение подключения дерматоскопа к фотоаппарату при помощи адаптеров

Сосудистый дерматоскопический паттерн указывал как на наличие и активность воспалительного процесса (выраженность эритемы по периферии очага СК), так и на горизонтальный рост СК – наличие сосудов в очаге СК (точечные, линейные или по типу «шпилек для волос»). Гиперкератотический дерматоскопический паттерн отражал вертикальный рост СК за счет глубоких инвагинаций эпидермиса, заполненных кератином. Каждый из этих паттернов оценивали в баллах от 0 до 3, где 0 – отсутствие паттерна, 1 – слабо выражен, 2 – умерено выраженный, 3 – выраженный (Таблица 2.1).

Бальная оценка дерматоскопических паттернов при СК

Паттерн	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Эритема	Отсутствует	Слабая, бледно-розовая, с размытыми границами, не более 1 мм и занимающая до 1/3 периферии СК	Умеренная, розово-красная, с размытыми границами до 2 мм и занимающая более 1/2 периферии СК	Выраженная, ярко-красная, с четкими границами, более 2 мм, занимающая всю или практически всю периферию СК
Сосудистый	Отсутствует	Немногочисленные и мелкие до 2 шт. в пределах СК	Умеренное количество мелких до 5 шт. или немногочисленные до 2 шт. крупные	Множественные мелкие более 5 шт. или 3 и более крупных
Гиперкератотический	Отсутствует	Немногочисленные и неглубокие трещины и гребни, занимающие не более половины поверхности СК или комедонподобные отверстия	Умеренно глубокие трещины и гребни, занимающие более половины поверхности СК	Глубокие трещины и гребни, занимающие всю поверхность СК

Дерматоскопический индекс (ДсИ) СК определяли по степени выраженности дерматоскопических паттернов СК (в баллах) по разработанной формуле:

$$\text{ДсИ СК} = \frac{\text{Э} + \text{С} + \text{Г}}{\text{К}} \quad (2.2)$$

- где Э – сумма баллов выраженности эритемы по всем очагам СК;
 С – сумма баллов выраженности сосудов среди всех очагов СК;
 Г – сумма баллов выраженности гиперкератоза среди всех очагов СК;
 К – суммарное количество очагов СК у больного.

ДсИ больше 2,5 баллов соответствовал высокой степени выраженности дерматоскопических паттернов СК, ДсИ от 1,5 до 2,49 баллов – средней степени выраженности дерматоскопических паттернов СК, ДсИ меньше 1,5 баллов – легкой степени выраженности дерматоскопических паттернов СК.

Для подтверждения диагноза СК в определённых случаях выполняли динамическую пробу с потирающими движениями, для чего полотно прижимали контактную пластину дерматоскопа к поверхности СК (давление в направлении вертикально вниз), дерматоскоп слегка сдвигали вперёд и назад в горизонтальном направлении (параллельно поверхности кожи), при этом СК прилипали к стеклянной пластине дерматоскопа и двигались единым блоком с движением контактной пластины. В отличие от СК, невусы перекачивались вперёд и назад [103, 106, 136, 140, 147, 148, 149, 153, 154].

Для определения сатурации периферической крови (SpO_2) использовали метод длительного неинвазивного мониторинга – компьютерную пульсоксиметрию. Для мониторинга применяли компьютерные пульсоксиметры, обеспечивающие регистрацию сигнала с установленной дискретностью 1 раз в 2 с. Общее время сна пациентов составляло не менее 8 ч в ночное время, после чего проводили компьютерную обработку данных. Оценивали средние параметры сатурации и пульса, проводили анализ оксиметрических трендов, выявление десатураций (кратковременное существенное падение сатурации более 3% с последующим возвращением к исходному уровню), проводили качественный и

количественный анализ десатураций. Подсчет десатураций в час (индекс десатураций) позволил нам судить о частоте эпизодов апноэ/(гипопноэ).

В современных классификациях основными критериями степени тяжести нарушений сатурации являются индексы апноэ (гипопноэ) и степень падения насыщения крови кислородом, обусловленная этими нарушениями [25, 33, 81, 146, 182]. В связи с этим для обследования пациентов нами была выбрана двухканальная система, мониторирующая поток воздуха и сатурацию с помощью носовой канюли и оксиметра. Данный прибор регистрировал апноэ, гипопноэ, храп и сатурацию. Кроме того, анализировали следующие параметры: респираторные события (индексы апноэ – гипноэ: обструктивные и центральные эпизоды, индекс респираторных нарушений), O₂ сатурация – периоды снижения, среднее и минимальное значение, частота сердечных сокращений, микропробуждения. Чувствительность анализа составила 96,2%, специфичность – 91,7%. Общая продолжительность сна пациентов составляла не менее 8 ч в ночное время [25, 33].

2.3. Иммунологический метод

С целью оценки иммунологического статуса определяли субпопуляции Т- и В-лимфоцитов. Забор крови у пациентов производили до начала лечения и через 3 месяца после его окончания, в объёме 5 мл натощак из локтевой вены с использованием одноразовых вакуумных систем типа «Vacutainer». Использовали пробирки, содержащие в качестве консерванта гепарин. После забора кровь центрифугировали в течение 30 минут на рефрижераторной центрифуге «К-23» (Германия) при 1500 g и температуре +4°C. Исследования показателей клеточного иммунитета проводили сразу после забора крови [82].

На первом этапе получали лимфоцитарную суспензию из крови путём центрифугирования на фиккол-верографиновом градиенте плотности (d=1,077), которую затем отмывали раствором Хенкса и доводили концентрацию клеток в ней до 2,0 Г/л. Контроль осуществляли в камере Горяева. Подсчет количества

лейкоцитов и лимфоцитов в исследуемой крови осуществляли на гемоанализаторе «MicroCC-20Plus» (HTI, USA) [82].

Количественное определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов проводили методом прямой иммунофлуоресценции после инкубации выделенных лимфоцитов с моноклональными антителами к Т-лимфоцитам (CD3), Т-лимфоцитам хелперам (CD4); Т-лимфоцитам супрессорам (CD8); В-лимфоцитам (CD22) и натуральным киллерам (CD16), конъюгированными с флуоресцеин-5-изотиоцианатом (ФИТЦ, 492/520 нм). Исследования проводили с использованием эритроцитарных диагностикумов «Анти-CD3», «Анти-CD4», «Анти-CD8», «Анти-CD16», «Анти-CD22» («Лаборатория Гранум», Харьков). Взвесь обработанных клеток наносили на предметное стекло и фиксировали с использованием 0,125% раствора глутарового альдегида.

Просмотр и подсчет субпопуляций лимфоцитов осуществляли на флуоресцентном микроскопе «Люам-Р3» (АО «ЛОМО», РФ) с иммерсионной системой. Относительное количество антиген позитивных клеток соответствующей субпопуляции определяли, как % флуоресцирующих клеток при просматривании 200 лимфоцитов, за вычетом % таких же клеток, обнаруженных в препарате отрицательного контроля. Для отрицательного контроля использовали образцы лимфоцитов, при обработке которых вместо моноклональных антител применяли раствор Хенкса.

Абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) в 1 мкл крови для каждой субпопуляции (х) рассчитывали по формуле [82]:

$$АКЛ_x = \div \frac{Л \times л \times CD_x}{10000} \quad (2.3)$$

где: Л – количество лейкоцитов в 1 мкл крови;

л – % лимфоцитов;

CD_x – % флуоресцирующих лимфоцитов для исследуемой субпопуляции клеток.

Референтные значения содержания в крови лимфоцитов по субпопуляциям:
 CD3 – 50–80% (0,6–1,6 Г/л); CD4 – 33–46% (0,4–0,8 Г/л); CD8 – 17–30%

(0,2-0,4 Г/л); CD22 – 7–15% (0,1–0,3 Г/л); CD16 – 8–20%; иммунорегуляторный индекс (ИРИ) (CD4/CD8) – 1,4–2,0 [82].

2.4. Генетические методы

Анализ полиморфизма rs2227984 гена EGFR изучали методом ПЦР с дальнейшей электрофоретической разгонкой продуктов амплификации в 3% агарозном геле, приготовленном на TBE-буфере в горизонтальной камере при напряжении электрического поля 10 В/см от источника постоянного тока «Эльф-4» (ООО «ДНК-Технология», РФ). Детекцию фрагментов ДНК осуществляли после окрашивания 1% раствором бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм в трансиллюминаторе «TFX-20 M» («Vilber Lourmat», Франция) [82, 175, 186].

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови проводили с использованием комплекта реактивов «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (РФ). ПЦР осуществляли на амплификаторе «iCycler iQ5 Real Time PCR Detection» (BioRad, США). С каждым образцом выделенной ДНК проводили амплификацию с двумя аллель-специфическими праймерами соответственно контекста SNP (A2073T EGFR). Каждая проба ДНК занимала в геле 2 лунки. В первую вводили амплифицированную реакционную смесь с праймерами, специфическими к А-аллели, в другую – к Т-аллели. В результате анализа обнаруживали следующие варианты генотипов rs2227984: гомозиготы по предковой и минорной аллели А/А и Т/Т соответственно, и гетерозиготу А/Т. В качестве набора реагентов для амплификации применяли «SNP-экспресс, A2073T EGFR», НПФ «Литех» (РФ).

Анализ полиморфизма rs1800471 гена TGFβ1 изучали методом ПЦР с дальнейшей электрофоретической разгонкой продуктов амплификации в 3% агарозном геле, приготовленном на TBE-буфере в горизонтальной камере при напряжении электрического поля 10 В/см от источника постоянного тока «Эльф-4» (ООО «ДНК-Технология», РФ). Детекцию фрагментов ДНК осуществляли после окрашивания 1% раствором бромистого этидия в проходящем

ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм в трансиллюминаторе «TFX-20 M» («Vilber Lourmat», Франция).

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови проводили с использованием комплекта реактивов «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (РФ). ПЦР осуществляли на амплификаторе «iCycler iQ5 Real Time PCR Detection» (BioRad, США). С каждым образцом выделенной ДНК проводили амплификацию с двумя аллель-специфическими праймерами соответственно контекста SNP (Arg25Pro). Каждая проба ДНК занимала в геле 2 лунки. В первую вводили амплифицированную реакционную смесь с праймерами, специфическими к Arg-аллели, в другую – к Pro-аллели. В результате анализа обнаруживали следующие варианты генотипов rs1800471: гомозиготы по предковой и минорной аллели Arg/Arg и Pro/Pro соответственно и гетерозиготу Arg/Pro. В качестве набора реагентов для амплификации применяли «SNP-экспресс, TGFβ1 (Arg25Pro)», НПФ «Литех» (РФ).

2.5. Статистические методы

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик – StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50) [33, 47, 113, 116, 138, 157, 158, 160, 202, 231, 233, 240, 340].

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных

отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) [33, 47, 113, 116, 138, 157, 158, 160, 202, 231, 233, 240, 340].

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3), а также минимального и максимального значения.

Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения двух независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна–Уитни [33, 47, 113, 116, 138, 157, 158, 160, 202, 231, 233, 240, 340]. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов.

После этого рассчитывали значение U-критерия (U) по формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (2.4)$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке,

n_2 – количество элементов во второй выборке,

n_x – количество элементов в большей выборке,

T_x – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивали с критическим при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

При сравнении нескольких (более двух) выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий

Краскела–Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа [33, 47, 113, 116, 138, 157, 158, 160, 202, 231, 233, 240, 340].

Критерий Краскела-Уоллиса (H) вычисляли после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \quad (2.5)$$

где n – общее число исследуемых;

R_i – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке;

k – число сопоставляемых выборок.

В случае если рассчитанное значение критерия Краскела–Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [33, 47, 113, 116, 138, 157, 158, 160, 202, 231, 233, 240, 340].

Вначале рассчитывали ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений.

Затем рассчитывали значение критерия χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (2.6)$$

где i – номер строки (от 1 до r);

j – номер столбца (от 1 до c);

O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ;

E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Значение критерия χ^2 сравнивали с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делали вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет.

Поправка Йейтса заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}} \quad (2.7)$$

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера (P), который рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!} \quad (2.8)$$

где A, B, C, D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности;

N – общее число исследуемых;

$!$ – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

Для сравнения структуры групп в процентах ($P \pm m$) мы использовали “ φ^* критерий Фишера (угловое преобразование Фишера), который предназначен для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта (признака). Угловое преобразование Фишера позволяет оценить значимость различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован изучаемый эффект.

Расчет проводили по формуле:

$$\varphi^* = (\varphi_1 - \varphi_2) \times \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}, \quad (2.9)$$

где φ_1 – угол, соответствующий большей доле в %;

φ_2 – угол, соответствующий меньшей доле в %;

n_1 – количество наблюдений в выборке 1;

n_2 – количество наблюдений в выборке 2.

φ -критерий рассчитывали по формуле:

$$\varphi = 2 \times \arcsin(\sqrt{P}), \quad (2.10)$$

где P – процентная доля, выраженная в долях единицы.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли W -критерий Уилкоксона (Вилкоксона) [33, 47, 113, 116, 138, 157, 158, 160, 202, 231, 233, 240, 340]. При этом для каждого пациента вычисляли величину изменения признака. Все изменения были упорядочены по

абсолютной величине (без учета знака). Затем рангам приписывали знак изменения («+» или «-»), для каждого знака ранги суммировались. Выбирали меньшую сумму рангов (W), которую сравнивали с критическим значением W -критерия. Если рассчитанное значение W было меньше или равно критическому, делали вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена [33, 47, 113, 116, 138, 157, 158, 160, 202, 231, 233, 240, 340].

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d).

Коэффициент Спирмена (ρ) рассчитывали по формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad (2.11)$$

Оценку статистической значимости корреляционной связи осуществляли с помощью t -критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.12)$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делали вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционную связь считали статистически значимой.

Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Расчет требуемого числа наблюдений в группах для получения значимого различия ($p=0,05$) средних величин проводили по формуле:

$$n = \frac{t_{0,5}^2 \times (S_{x_1}^2 - S_{x_2}^2)}{(x_1 - x_2)^2} \quad (2.13)$$

где $t_{0,5}^2 = 2,0$;

x_1 и x_2 – среднее арифметическое значение переменной в группе;

S_{x_1} и S_{x_2} – среднее стандартное отклонение переменной в группе.

РАЗДЕЛ 3

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ
ВПЧ-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПРОЛИФЕРАЦИЙ КОЖИ В РАЗЛИЧНЫХ
ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

На первом этапе исследования с целью установления распространенности СК и влияния на их развитие поведенческих реакций (возраст первого активного солнечного загара, наличие солнечных ожогов в детском возрасте, использование фотозащитных средств) были изучены результаты опроса, визуального осмотра и анализа данных медицинской документации у 834 респондентов в возрасте от 26 до 86 лет. Согласно возрастной классификации ВОЗ, все респонденты были разделены на четыре возрастные группы: молодой возраст (от 18 до 44 лет) – 351 (42,1%) пациентов, средний возраст (от 45 до 59 лет) – 257 (30,8%) пациентов; пожилой возраст (от 60 до 74 лет) – 196 (23,5%) пациентов, старческий возраст (от 75 до 90 лет) – 30 (3,6%) пациентов.

Среди всех осмотренных больных из ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи наиболее часто выявляли СК у 388 (46,5%) больных, плоские бородавки (ПБ) – у 115 (13,8%), вульгарные бородавки (ВБ) – у 108 (12,9%), остроконечные кондиломы (ОК) – лишь у 50 (6,0%) больных.

Установлено, что среди лиц молодого возраста наиболее часто выявляли ПБ – у 92 (26,2%) больных, ВБ были у 64 (18,2%) больных, СК – у 41 (11,7%) больных, а ОК – лишь у 21 (6,0%) больных. Во всех остальных возрастных группах среди больных с ВПЧ-индуцированными пролиферациями кожи доминировали лица с СК (Таблица 3.1).

При анализе частоты встречаемости СК в зависимости от возраста установлено, что в молодом возрасте его выявляли лишь у каждого десятого респондента – 41 (11,7%); в среднем возрасте выявлено у каждого второго – 150 (58,4%); в пожилом возрасте – практически у каждого осмотренного – 167 (85,2%); у лиц старческого возраста (30 осмотренных) не было ни одного

пациента без СК, что указывало на возраст-ассоциированный характер дерматоза и подтверждало данные ранее проведенных исследований [9, 120] (Таблица 3.2).

Таблица 3.1

ВПЧ-индуцированные пролиферации кожи у больных, включенных в исследование

Возрастная группа	Всего, абс/%	ВБ, абс/%	ПБ, абс/%	ОК, абс/%	СК, абс/%
Молодой возраст	351/42,1	64/18,2	92/26,2	21/6,0	41/11,7
Средний возраст	257/30,8	24/9,4	23/8,9	21/8,2	150/58,4
Пожилой возраст	196/23,5	18/9,2	–	8/4,7	167/85,2
Старческий возраст	30/3,6	2/6,7	–	–	30/100
Всего, абс/%:	834/100	108/12,9	115/13,8	50/6,0	388/46,5

Таблица 3.2

Возрастные характеристики больных, включенных в исследование

Возрастная группа	Всего, абс./%	Пациенты без СК, абс./%	Больные с СК, абс./%
Молодой возраст	351/42,1	310 / 88,3	41/11,7
Средний возраст	257/30,8	107/41,6	150/58,4
Пожилой возраст	196/23,5	29/14,8	167/85,2
Старческий возраст	30/3,6	–	30/100
Всего, абс/%	834/100	446/53,5	388/46,5

При гендерно-возрастном анализе выявлено, что в наших наблюдениях преобладали лица женского пола – 460 (55,2%), в сравнении с мужским полом 374 (44,8%) человек. Выявлено, что среди пациентов без СК соотношение мужчин и женщин во всех возрастных группах было практически одинаково: в молодом возрасте – 144 (41,1%) и 166 (47,3%) соответственно, в среднем возрасте – 52

(20,2%) и 55 (21,4%) соответственно, в пожилом возрасте – 14 (7,1%) и 15 (7,7%) соответственно (Рисунок 3.1).

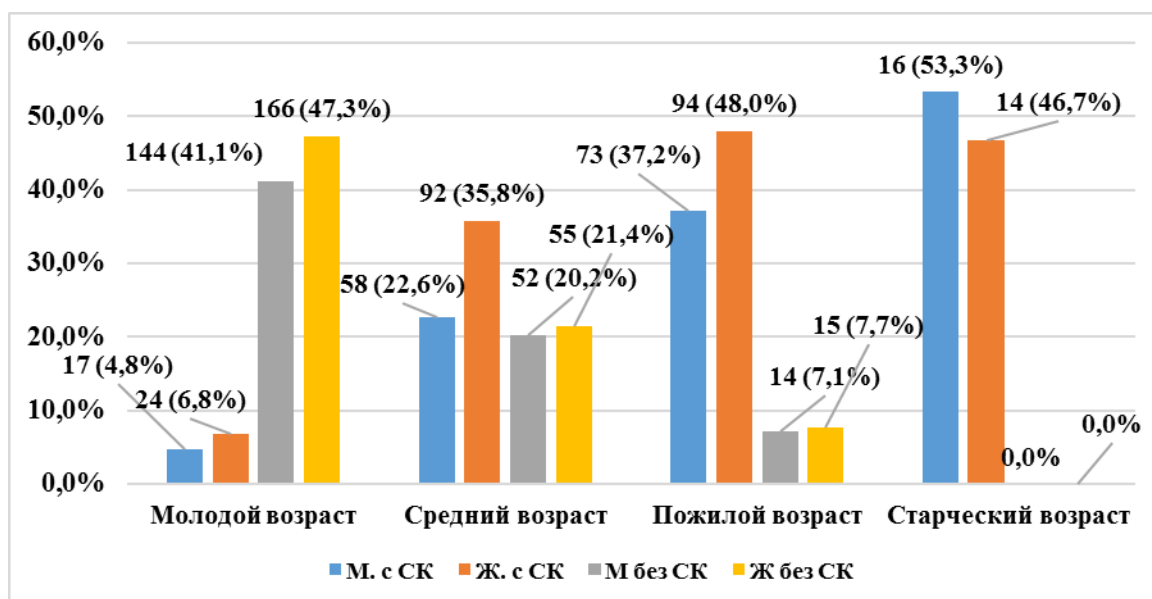


Рисунок 3.1. Гендерно-возрастная характеристика респондентов

При оценке фототипа кожи выделяли светлые и темные фототипы кожи [38, 55]. К светлым фототипам относили 1-й и 2-й фототипы кожи по Фицпатрику к темным – 3-й и 4-й фототипы [28, 38, 55].

Среди всех респондентов как с СК, так и без него, в нашем исследовании преобладали лица со светлыми фототипами кожи – 531 (63,7%) лиц. Обращало внимание, что при светлых фототипах кожи пациентов с СК было почти в два раза больше, чем при темных – 250 (64,4%) и 138 (35,6%) соответственно (Таблица 3.3).

Таблица 3.3

Распределение больных по фототипам кожи

Фототипы кожи	Всего, абс./%	Пациенты без СК, абс./%	Больные с СК, абс./%
Светлые	531/63,7	281/63,0	250/64,4
Тёмные	303/36,3	165/37,0	138/35,6
Всего	834/100,0	446/100,0	388/100,0

Проанализировав данные опроса больных с СК и без него, установлено, что больные с СК раньше начинали активно загорать. Так, в возрасте до 5 лет уже 179 (46,1%) больных с СК хотя бы раз имели стойкий загар кожи, в группе больных без СК таких лиц было лишь 108 (24,2%) больных. Обращало внимание, что в возрасте до 10 лет уже 371 (95,6%) больных СК хотя бы раз имели стойкий загар кожи, в то время как без СК – лишь 334 (74,9%) пациентов. Примечательно, что активно загорать в возрасте старше 11 лет начали 112 (25,1%) пациентов без СК и лишь 17 (4,4%) больных с СК (Рисунок 3.2).

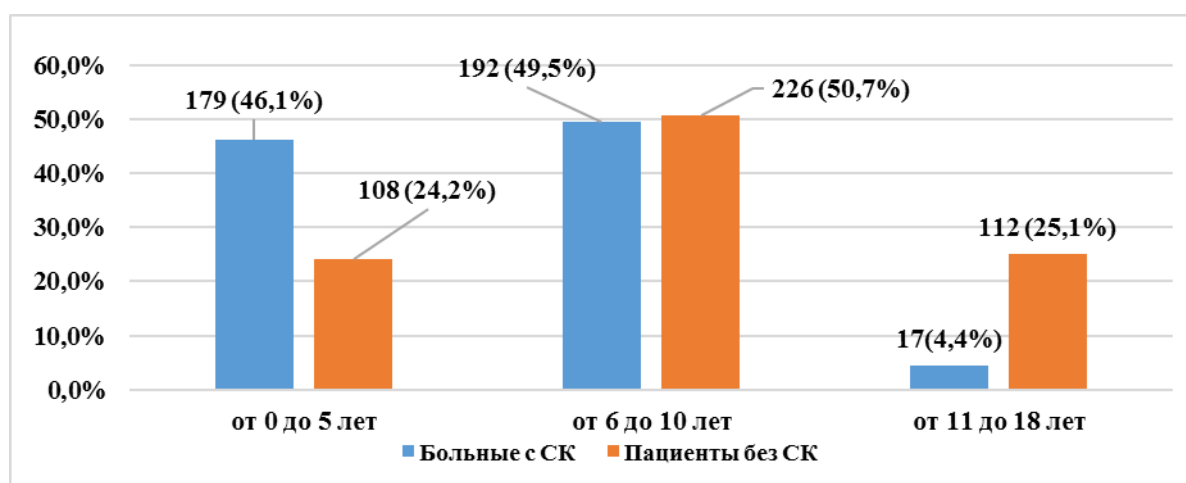


Рисунок 3.2. Возраст первого активного загара

По результатам опроса установлено, что солнечные ожоги в анамнезе имели 369 (95,1%) больных с СК и лишь 281 (63%) пациентов без СК. При этом солнечные ожоги в детском возрасте были у 352 (90,8%) больных с СК и лишь 174 (54,5%) пациентов без СК.

Первый солнечный ожог кожи был у больных с СК почти в пять раз чаще в сравнении с пациентами без СК, в возрасте до 5 лет – у 114 (29,4%) и 21 (4,9%) больных соответственно. Практически половина больных СК первые солнечные ожоги получила в возрасте от 6 до 10 лет, при этом лишь 1/5 часть пациентов без СК указала на наличие первых солнечных ожогов в этом же возрасте – 169 (43,6%) и 97 (21,7%) респондентов соответственно. Выявлено, что у трети опрошенных пациентов без СК первые солнечные ожоги кожи были в возрасте

старше 11 лет – 124 (27,8%) пациентов, в то время как у больных с СК лишь у 69 (17,8%) больных (Рисунок 3.3).

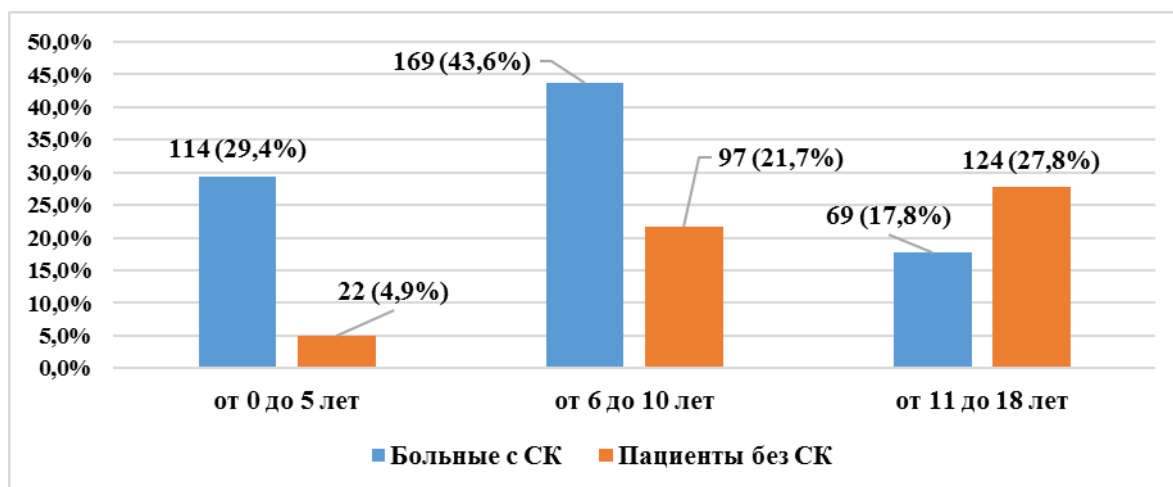


Рисунок 3.3. Возраст первого солнечного ожога

При анализе маркеров чрезмерной инсоляции [171, 176, 181, 235] выявлено, что солнечное лентиго было у 439 (52,6%) респондентов, при этом у 250 (64,4%) больных с СК и лишь у 189 (42,4%) пациентов без СК. Из других маркеров фотостарения наиболее часто выявляли морщины и ксероз кожи у 456 (54,7%) и 261 (31,3%) респондентов соответственно. При этом у больных с СК морщины встречались значительно чаще, чем у пациентов без него – 333 (85,8%) и 123 (27,6%) респондентов соответственно. Ксероз кожи выявляли в два раза чаще у больных СК, чем у пациентов без него – 171 (44,1%) и 90 (20,2%) пациентов. Дисхромии в 16 раз чаще выявляли у больных СК, чем без него – 63 (16,2%) и 5 (1,1%) пациентов соответственно. Также среди больных СК было больше лиц с телеангиэктазиями – 142 (36,9%) и 34 (7,6%) пациентов соответственно. Гиперплазия сальных желез была у 55 (14,2%) больных СК и лишь у 1 (0,2%) пациента без СК (Таблица 3.4).

При анализе маркеров фотостарения в различных возрастных группах установлено, что даже в молодом возрасте больные СК имели более выраженные проявления фотостарения, чем пациенты без СК. Так морщины выявлены у 7 (17,7%) больных СК и лишь у 12 (3,9%) пациентов без СК. Ксероз был у 24

(58,5%) больных СК и лишь у 59 (19%) пациентов без СК. Дисхромии были у 8 (19,5%) больных СК и ни одного пациента без СК. Телеангиэктазии были у 13 (31,7%) больных СК и лишь у 13 (4,2%) пациентов без СК. Солнечное лентиго было у 25 (61,0%) больных СК и лишь у 127 (40,7%) пациентов без СК.

Таблица 3.4

Маркеры фотостарения кожи

Маркер фотостарения	Всего, n=834, абс./%	Пациенты без СК, n=446, абс./%	Больные СК, n=388, абс./%
Морщины	456/54,7	123/27,6	333/85,8
Ксероз	261/31,3	90/20,2	171/44,1
Дисхромии	68/8,2	5/1,1	63/16,2
Телеангиэктазии	176/21,1	34/7,6	142/36,9
Гиперплазия сальных желез	56/6,7	1/0,2	55/14,2
Солнечное лентиго	439/52,6	189/42,4	250/64,4

Среди лиц среднего возраста у больных СК также чаще выявляли маркеры фотостарения, чем у пациентов без СК. Так морщины выявлены у 135 (90,0%) больных СК и лишь у 86 (80,3%) пациентов без СК. Ксероз был у 59 (39,3%) больных СК и лишь у 59 (25,5%) пациентов без СК. Дисхромии были у 20 (13,3%) больных СК и лишь у 2 (1,9%) пациентов без СК. Телеангиэктазии были у 46 (30,7%) больных СК и лишь у 17 (16,3%) пациентов без СК. Гиперплазия сальных желез была у 10 (6,7%) больных СК и ни одного пациента без СК. Солнечное лентиго было у 89 (59,3%) больных СК и лишь у 48 (44,9%) пациентов без СК.

Маркеры фотостарения кожи в пожилом возрасте также чаще фиксировали у больных с СК, чем у пациентов без него. Так морщины выявлены у 163 (97,6%) больных СК и лишь у 25 (86,2%) пациентов без СК. Ксероз был у 71 (42,5%) больных СК и лишь у 4 (13,8%) пациентов без СК. Дисхромии были у 27 (16,2%) больных СК и лишь у 3 (10,3%) пациентов без СК. Телеангиэктазии были у 68 (40,7%) больных СК и лишь у 4 (13,8%) пациентов без СК. Гиперплазия сальных

желез была у 29 (17,4%) больных СК и лишь у 1 (3,4%) пациента без СК. Солнечное лентиго было у 116 (69,5%) больных СК и лишь у 14 (48,3%) пациентов без СК.

Среди лиц старческого возраста у всех респондентов был выявлен СК, из маркеров фотостарения кожи у всех этих больных были морщины, практически у каждого второго выявляли ксероз, телеангиэктазии и гиперплазию сальных желез – 17 (56,7%), 15 (50%), 16 (50,3%) больных соответственно. Солнечное лентиго было у 20 (66,7%) больных и лишь у 8 (27,6%) больных были обнаружены дисхромии (Таблица 3.5).

Средства фотозащиты использовали только третья часть респондентов – 323 (38,7%), причем в подавляющем большинстве женщины – 203 (62,8%). Среди больных СК таких лиц было всего 104 (26,8%) больных, в то время как среди пациентов без СК – 219 (49,1%) респондентов. Стоит отметить, что в старших возрастных группах (от 60 лет и старше) фотозащитные кремы применяли лишь 29 (12,8%) из 226 больных, при этом среди пациентов без СК таких лиц было 13 (44,8%) из 29, а среди больных с СК – лишь 16 (8,1%) из 197 респондентов.

Таким образом, поведенческие реакции (чрезмерная инсоляция и солнечные ожоги кожи в раннем детском возрасте, пренебрежение применения фотозащитных средств) с раннего детства определяют риск развития СК в последующие возрастные периоды, а также способствуют преждевременному старению кожи. Выявленные факторы определяют направленность дальнейших профилактических мероприятий как в дерматовенерологии, так и в эстетической медицине.

Таблица 3.5

Маркеры фотостарения кожи в различных возрастных группах

Маркеры	Молодой возраст, n=351		Средний возраст, n=257		Пожилой возраст, n=196		Старческий возраст, n=30	
	Пациенты без СК, n=310, абс/%	Больные с СК, n=41, абс/%	Пациенты без СК, n=107, абс/%	Больные с СК, n=150, абс/%	Пациенты без СК, n=29, абс/%	Больные с СК, n=167, абс/%	Пациенты без СК, n=0	Больные с СК, n=30, абс/%
Морщины	12 / 3,9	7 / 17,7	86 / 80,3	135 / 90	25 / 86,2	163 / 97,6	–	30 / 100
Ксероз	59 / 19	24 / 58,5	27 / 25,5	59 / 39,3	4 / 13,8	71 / 42,5	–	17 / 56,7
Дисхромии	–	8 / 19,5	2 / 1,9	20 / 13,3	3 / 10,3	27 / 16,2	–	8 / 27,6
Телеангиэктазии	13 / 4,2	13 / 31,7	17 / 16,3	46 / 30,7	4 / 13,8	68 / 40,7	–	15 / 50
Гиперплазия сальных желез	–	–	–	10 / 6,7	1 / 3,4	29 / 17,4	–	16 / 50,3
Солнечное лентиго	127 / 40,7	25 / 61,0	48 / 44,9	89 / 59,3	14 / 48,3	116 / 69,5	–	20 / 66,7

Выводы к разделу 3:

1. Показано, что среди всех осмотренных больных из ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи наиболее часто выявляли СК у 388 (46,5%) больных, ПБ – у 115 (13,8%), ВБ – у 108 (12,9%), ОК – лишь у 50 (6,0%) больных.

2. Установлено, что в молодом возрасте СК выявляли лишь у каждого десятого респондента – 41 (11,7%); в среднем возрасте выявлено у каждого второго – 150 (58,4%); в пожилом возрасте – практически у каждого осмотренного – 167 (85,2%); у лиц старческого возраста (30 осмотренных) не было ни одного пациента без СК. При этом среди лиц молодого возраста женщин с СК было 24 (6,8%), а мужчин – лишь 17 (4,8%). Среди лиц среднего возраста у женщин СК выявляли в 1,5 раза чаще, чем у мужчин – 92 (35,8%) и 55 (22,6%) соответственно. В группе лиц пожилого возраста также преобладали женщины с СК – 94 (48%) больных, по сравнению с мужчинами – 73 (37,2%). Лишь в группе лиц старческого возраста мужчин было больше, чем женщин – 16 (53,3%) и 14 (46,7%) соответственно.

3. Показано, что при светлых фототипах кожи СК выявляли почти в два раза чаще, чем при тёмных – 250 (64,4%) и 138 (35,6%) соответственно.

4. Установлено, что больные с СК раньше начинали активно загорать и в возрасте до 5 лет уже 179 (46,1%) больных с СК хотя бы раз имели стойкий загар кожи, а в группе больных без СК таких лиц было лишь 108 (24,2%) пациентов. Установлено, что солнечные ожоги в анамнезе имели 369 (95,1%) больных с СК и лишь 281 (63%) пациентов без СК. При этом солнечные ожоги в детском возрасте были у 352 (90,8%) больных с СК и лишь у 174 (54,5%) пациентов без СК.

5. При анализе маркеров фотостарения в различных возрастных группах установлено, что даже в молодом возрасте больные СК имели более выраженные проявления фотостарения, чем пациенты без СК.

6. Средства фотозащиты использовала только третья часть респондентов – 323 (38,7%), причем в подавляющем большинстве женщины – 203 (62,8%). Среди

больных СК таких лиц было всего 104 (26,8%) больных, в то время как среди пациентов без СК – 219 (49,1%) респондентов.

По материалам раздела опубликованы статьи:

1. Проценко, Т. В. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза у больных дерматологического профиля [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион, Н. П. Охрименко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – № 1 (169). – С. 113–122.

2. Проценко, Т. В. Солнечные повреждения кожи в детском и подростковом возрасте как фактор риска развития себорейного кератоза [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион, Н. П. Охрименко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – № 2 (170). – С. 131–139.

3. Проценко, О. А. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза [Текст] / О. А. Проценко, А. Н. Провизион // Старение: мультидисциплинарный профессиональный врачебный подход к коррекции возрастных изменений : материалы межрегиональной конференции с международным участием, 27 июня 2019 г. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 15–16.

РАЗДЕЛ 4

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕБОРЕЙНОГО
КЕРАТОЗА

В дальнейшем углубленное клинико-эпидемиологическое исследование проведено у 388 больных с СК, в т.ч. 143 больных ДП с СК, 45 больных ХОБЛ с СК, 40 больных с онкопатологией кишечника и 160 больных СК больных без онкопатологии, ХОБЛ и ДП в возрасте от 26 до 86 лет, средний возраст составил 59,2 (12) лет, из них женщин – 224 (57,7%), средний возраст которых составил 58,5 (11,9) лет, мужчин – 164 (42,3%) больных, средний возраст – 60,2 (12,2). МН у 186 (47,9%) больных с СК в т.ч. у 119 (53,1%) женщин и лишь у 67 (40,9%) мужчин ($\phi = 2,4$, $p < 0,02$).

При анализе анамнеза установлено, что у подавляющего числа больных – 356 (91,8%) дебют СК был в возрасте от 41 года до 60 лет. Средний возраст появления СК составил 48,9 (6,3) лет, при этом у женщин – 47,0 (5,2), у мужчин – 51,3 (6,7) ($p < 0,0001$). Установлено, что в возрасте от 31 года до 40 лет СК манифестировал у 27 (7,0%) больных, при этом у женщин в два раза чаще, чем у мужчин 20 (8,9%) и 7 (4,3%) больных соответственно ($\phi = 1,86$, $p = 0,03$). В возрасте от 41-го года до 50 лет первые очаги СК появились у каждого второго, включенного в исследование – у 195 (50,3%) больных в том числе у 147 (65,6%) женщин и лишь у 48 (29,3%) мужчин ($\phi = 7,25$, $p < 0,01$). На появление первых очагов в возрасте от 51 года до 60 лет указали 157 (40,5%) больных, в том числе 102 (62,2%) осмотренных мужчины с СК и лишь 55 (24,6%) женщин ($\phi = 7,59$, $p < 0,01$). Обратило внимание, что первые очаги СК практически одинаково часто появлялись у больных как в возрасте до 30 лет, так и в возрасте старше 60 лет – у 5 (1,3%) и 4 (1,0%) больных соответственно. В нашем исследовании не было ни одной женщины, у которой первые очаги СК появились в возрасте старше 60 лет (Таблица 4.1).

Возраст дебюта СК

Возраст дебюта	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 30 лет	5/1,0	3/1,8	2/0,9
31–40 лет	27/7,0	7/4,3*	20/8,9*
41–50 лет	195/50,3	48/29,3*	147/65,6*
51–60 лет	157/40,5	102/62,2*	55 24,6*
Старше 60 лет	4/1,0	4/2,4	–
Всего	388/100,0	164/42,3	224/57,7

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Длительность существования СК варьировала от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. В нашем исследовании преобладали больные с длительностью существования СК более 5 лет – 226 (58,2%), среди женщин таких больных было 139 (62,1%) больных, а среди мужчин – лишь 87 (53%) ($\phi = 1,78$, $p=0,03$). У 116 (29,9%) больных длительность существования очагов СК составила 1–5 лет – у каждой 3-й женщины и каждого 3-го мужчины – 49 (29,9%) и 67 (29,9%) больных соответственно. Лишь у каждого 10-го больного – 46 (11,9%) длительность существования очагов СК не превышала одного года – у 28 (17,1%) мужчин и лишь у 18 (8,0%) женщин ($\phi = 2,7$, $p < 0,01$). Единичные очаги СК были у 162 (41,8%) больных, у каждого 2-го мужчины – 82 (50%) и лишь у каждой 3-й женщины – 80 (35,7%) ($\phi = 2,82$ $p < 0,01$). Множественные очаги СК были выявлены у 226 (58,2%) больных, у 144 (64,3%) женщин и лишь у 82 (50%) мужчин ($\phi = 2,82$ $p < 0,01$). Установлено, что у больных с длительностью существования СК до одного года в подавляющем большинстве были лица с единичными СК – 42 (91,3%). Среди мужчин таких больных было 28 (100%), а среди женщин – лишь 14 (77,8%). Множественные очаги СК в этой группе больных были лишь у 4 (8,7%) больных, примечательно, что все они были женщины. В группе больных с длительностью существования СК от 1 года до

5 лет преобладали лица с единичными очагами СК – 74 (63,8%) больных, множественные очаги СК были лишь у 42 (36,2%) больных. Так, среди мужчин единичные очаги СК выявили у 37 (75,5%) больных, а среди женщин – лишь у 37 (55,2%) больных. Множественные очаги СК были у 33 (44,8%) больных женщин и лишь у каждого 4-го больного мужчины – 12 (24,5%). В группе больных с длительностью существования СК более 5 лет подавляющее большинство составляли лица с множественными СК – 180 (79,6%) больных, единичные очаги СК были лишь у 46 (20,4%) больных. Так, среди женщин единичные СК были у 29 (20,9%) больных, а множественные СК у – 110 (79,1%) больных, среди мужчин больные распределились аналогичным образом: единичные СК – у 17 (19,5%), а множественные СК – у 70 (80,5%) больных (Таблица 4.2).

Таблица 4.2

Длительность существования СК

Длительность существования СК	Всего, абс/%		Мужчины, абс/%		Женщины, абс/%	
	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
До 1 года	46 / 11,9		28 / 17,1*		18 / 8,0*	
	42 / 91,3	4 / 8,7	28 / 100	0 / 0	14 / 77,8	4 / 22,2
От 1 до 5 лет	116 / 29,9		49 / 29,9		67 / 29,9	
	74 / 63,8	42 / 36,2	37 / 75,5	12 / 24,5	37 / 55,2	30 / 44,8
Больше 5 лет	226 / 58,2		87 / 53*		139 / 62,1*	
	46 / 20,4	180 / 79,6	17 / 19,5	70 / 80,5	29 / 20,9	110 / 79,1
Всего, абс. /%	388 / 100,0		164 / 42,3		224 / 57,7	
	162 / 41,8	226 / 58,2	82 / 50	82 / 50	80 / 35,7	144 / 64,3

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

На наличие СК у родственников 1-й и 2-й линии родства указали 232 (59,8%) больных с СК, в то время как 156 (40,2%) больных либо отрицали наличие СК, либо затруднялись ответить ввиду отсутствия сведений о них. На наследственный характер СК указали в 2 раза больше больных с множественными

очагами СК (более 10 шт.), чем с единичными (до 10 шт.) – 162 (69,8%) и 70 (30,2%) больных соответственно.

Очаги СК локализовались на коже головы и шеи, груди, живота, спины, боковых поверхностей туловища, верхних и нижних конечностей, при этом СК отсутствовали на коже ладоней, подошв, а также видимых слизистых оболочках.

При анализе распространенности СК в зависимости от анатомической зоны было установлено, что наиболее часто СК локализовался на коже груди у 364 (93,8%), живота у 361 (93,0%), спины у 344 (88,6%), головы и шеи у 342 (88,1%) больных. Гендерных различий в локализации очагов СК выявлено не было (Таблица 4.3).

Таблица 4.3

Локализация СК по анатомическим зонам

Локализация СК	Мужчины, n=164, абс/%	Женщины, n=224, абс/%	Всего, n=388, абс/%
Голова/шея	145/88,4	197/87,9	342 / 88,1
Верхние конечности	71/43,3	92/41,1	163/42
Грудь	150/91,5	214/95,5	364/93,8
Живот	148/90,3	213/95,1	361/93,0
Спина	143/87,2	201/89,7	344/88,6
Боковые поверхности туловища	117/71,3	168/75	285/73,4
Нижние конечности	44/26,8	63/28,1	107/27,8

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Установлено, что у большинства больных СК носил распространенный характер, поражая 5 и более анатомических зон – у 279 (71,9%) больных, в т.ч. у 169 (75,5%) женщин и у 110 (67,1%) мужчин ($\phi = 1,8$ $p = 0,03$) (Таблица 4.4).

Клинически выделяли три вида очагов СК [38, 55, 159]: пятнистый, папулезный, гиперкератотический.

Пятнистый тип СК был представлен в виде слегка возвышающихся пятен овальной формы с четкими краями от светло-коричневого до тёмно-коричневого цвета, и имел следующие характерные дерматоскопические паттерны:

сетеподобные структуры – чередование трещин и гребней; структуры похожие на отпечатки пальцев широкие линейные и параллельно расположенные структуры, соответствующие гребням, цвет которых варьировал от светло-коричневого до синего, встречались и гипопигментированные варианты; края «изъеденные молью» – вогнутые контуры краев очага СК, вследствие чего пигментная зона заканчивалась с образованием извитой или полукруглой выемки (Рисунок 4.1)

Таблица 4.4

Количество пораженных СК анатомических зон

Количество пораженных анатомических зон	Мужчины n=164, абс/%	Женщины n=224, абс/%	Вся выборка n=388, абс/%
1	1/0,6	1/0,4	2/0,5
2	4/2,4	6/2,7	10/2,6
3	20/12,2	17/7,6	37/9,5
4	29/17,7	31/13,8	60/15,5
5	45/27,4	70/31,3	115/29,6
6	46/28	79/35,3	125/32,2
7	19/11,5	20/8,9	39/10,1

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

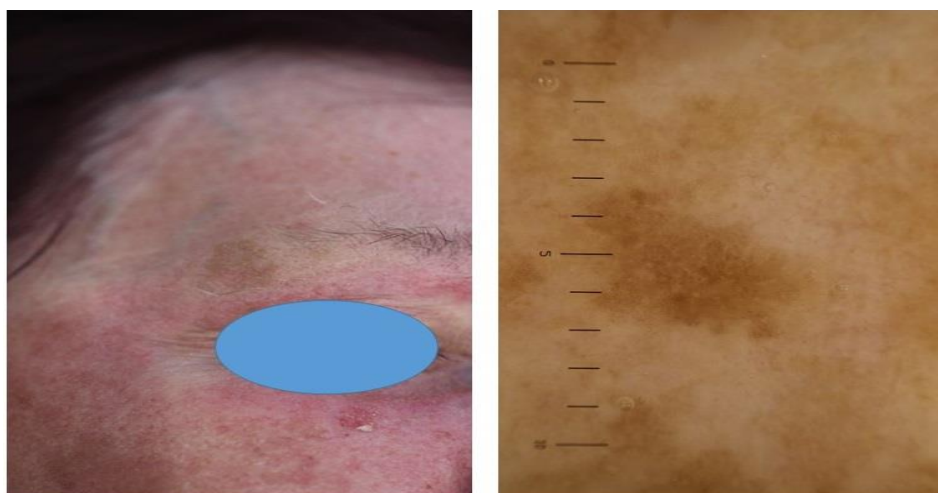


Рисунок 4.1. Больная Б., 54 года. Пятнистый тип СК (макро- и микро- картина)

Папулезный тип СК был представлен восковидными папулами более 0,3 см в диаметре, округлой или овальной формы, с четкими границами, с гладкой

поверхностью, от серовато-коричневого до тёмно-коричневого цвета, имеющих вид «наклеенных» на кожу с характерными дерматоскопическими паттернами: милиумподобные кисты – бело-жёлтые округлые структуры, которые очень ярко выделялись в сравнении с общим тёмно-коричневым или чёрным фоном. При наличии множественных милиумподобных кист в очаге СК напоминало образ «звёзд в небе». Милиумподобные кисты также можно было наблюдать и при беспигментных СК, гистологически данный критерий соответствовал интраэпидермальным кистам, заполненным кератином. Комедонподобные отверстия- округлые или овоидные углубления с чёрными или коричневыми пробками, гистологически – заполненные кератином инвагинации, расположенные на поверхности кожи. Трещины и гребни – комедонподобные отверстия, которые имели не округлые, а линейные контуры и выглядели как линейные или криволинейные структуры от тёмно-коричневого до чёрного цвета, расположенные в пределах очага СК. Многочисленные трещины и гребни формировали сетеподобные структуры или церебриформную модель строения. Гистологически – глубокие инвагинации эпидермиса, заполненные кератином; Сосуды в виде «шпилек для волос» выявляли у некоторых СК, они имели вид, как идеальных U-образных сосудов, так и U-образных сосудов, перекрученных вокруг самих себя, вокруг большинства таких сосудов визуализировалась так называемая беловатая галозона, соответствующая окружающему кератину (Рисунок 4.2).

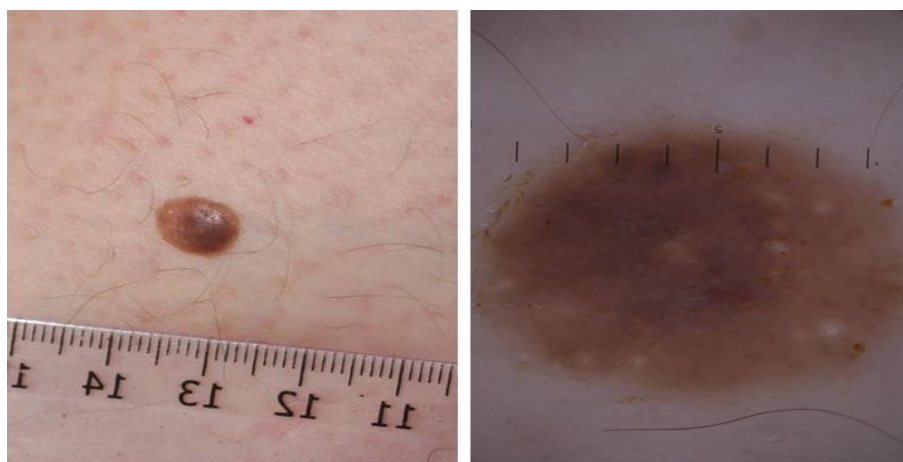


Рисунок 4.2. Больная К., 60 лет. Папулезный тип СК (макро- и микро- картина)

Гиперкератотический тип СК был в виде приподнятых бляшек овальной формы, грязно-жёлтого или коричневого цвета с чёткими границами с сухой, папилломатозной, крошащейся поверхностью и имел следующие характерные дерматоскопические паттерны: выраженные линейные или криволинейные трещины и гребни от грязно-жёлтого до тёмно-коричневого цвета, расположенные в пределах очага СК, а также различной степени выраженности гиперкератотические наслоения от жёлто-серого до коричневого цвета (Рисунок 4.3).



Рисунок 4.3. Больная П, 74 года. Гиперкератотический тип СК (макро- и микрокартина)

В некоторых случаях при слиянии СК гиперкератотического типа формировались обширные очаги в виде бляшек, преимущественно в области складок кожи (Рисунок 4.4).

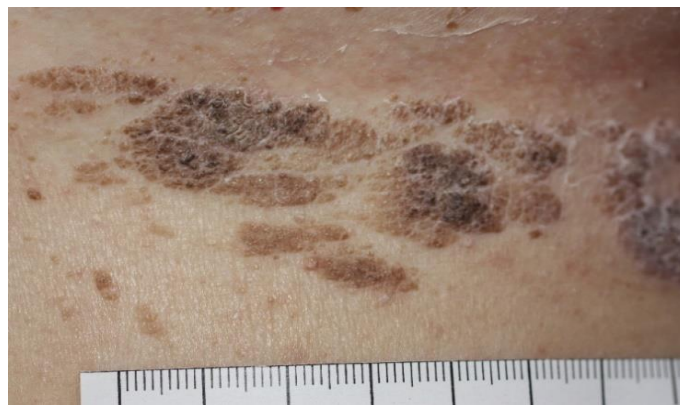


Рисунок 4.4. Больная Ч., 74 года. СК в виде бляшки на коже складок под молочными железами

У 388 больных СК нами было выявлено 5636 очагов СК. Установлено, что большинство СК были папулезного типа – 2675 (47,5%), гиперкератотического типа – 2545 (45,2%), пятнистого типа – 416 (7,3%) очагов (Рисунок 4.5).

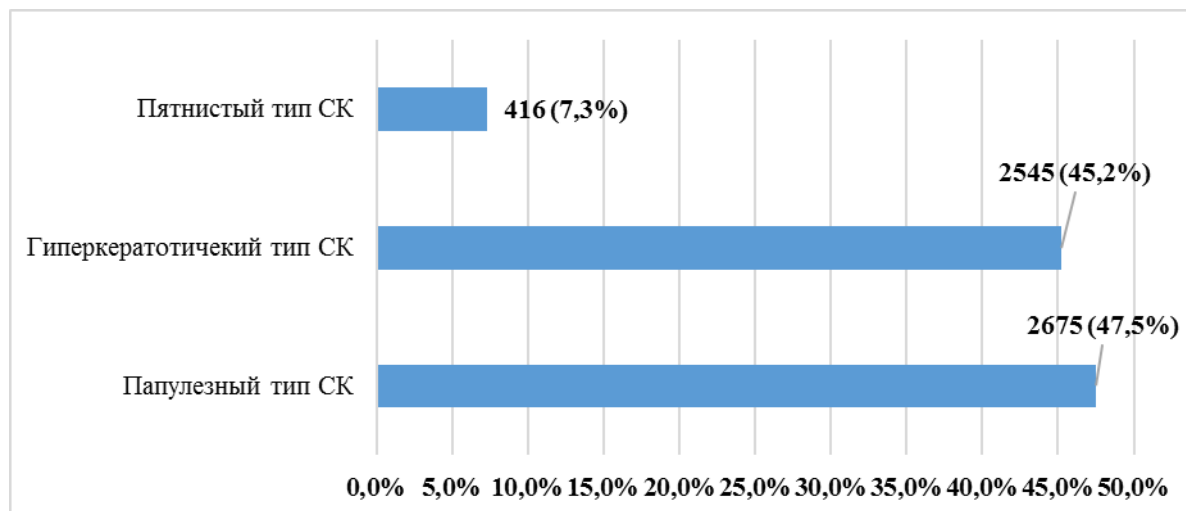


Рисунок 4.5. Клинические разновидности очагов СК

Общее количество очагов СК у больных, включенных в исследование, колебалось от 1 до 43 и в среднем составило 14,6 (8,7), при этом у женщин – от 3 до 43, в среднем 14,8 (8,1), а у мужчин – от 1 до 42, в среднем 14,3 (9,1).

Количество очагов СК на коже головы и шеи колебалось от 0 до 12 и в среднем составило 2,5 (2,1), при этом у женщин – от 0 до 11, в среднем 2,2 (1,6), а у мужчин – от 0 до 12, в среднем 3 (2,7).

Количество очагов СК на коже верхних конечностей колебалось от 0 до 4 и в среднем составило 0,7 (1), при этом у женщин – от 0 до 4, в среднем 0,7 (0,9), а у мужчин – от 0 до 4, в среднем 0,8 (1,1).

Количество очагов на коже груди колебалось от 0 до 10 и в среднем составило 2,7 (1,6), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 2,8 (1,5), а у мужчин – от 0 до 10, в среднем 2,6 (1,7).

Количество очагов СК на коже живота колебалось от 0 до 12 и в среднем составило 3 (2), при этом у женщин – от 0 до 12, в среднем 3,2 (2,0), а у мужчин – от 1 до 12, в среднем 2,6 (2,1).

Количество очагов СК на коже спины колебалось от 0 до 10 и в среднем составило 2,6 (1,9), при этом у женщин – от 0 до 10, в среднем 2,7 (1,9), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем 2,5 (2,0).

Количество очагов СК на коже боковых поверхностей туловища колебалось от 0 до 10 и в среднем составило 2,7 (2,4), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 2,9 (2,5), а у мужчин – от 0 до 10, в среднем 2,4 (2,3).

Количество очагов СК на коже нижних конечностей колебалось от 0 до 4 и в среднем составило 0,4 (0,7), при этом у женщин – от 0 до 4, в среднем 0,4 (0,7), а у мужчин – от 0 до 2, в среднем 0,4 (0,6).

Минимальный размер очагов СК у больных, включенных в исследование, варьировал от 0,3 до 1,3 см и в среднем составил 0,7 (0,2) см, при этом у женщин – от 0,3 до 1,3 см, в среднем 0,7 (0,2), а у мужчин – от 0,3 до 1,1 см, в среднем 0,7 (0,2) см.

Максимальный размер очагов СК у больных, включенных в исследование, варьировал от 0,4 до 2,4 см и в среднем составил 1,1 (0,4) см, при этом у женщин – от 0,5 до 2,4 см, в среднем 1,2 (0,4), а у мужчин – от 0,4 до 2,2 см, в среднем 1,1 (0,4) см.

В соответствии с размерами очаги СК разделяли на мелкие (до 0,5 см), средние (от 0,5 до 1,0 см), крупные (более 1 см).

При анализе больных СК в зависимости от размеров очагов СК установлено, что наиболее часто выявляли сочетание средних и крупных очагов СК – у 208 (53,6%) больных. Очаги СК только средних размеров были выявлены у 85 (21,9%) больных. Сочетание мелких и средних СК было у 79 (20,4%) больных соответственно. СК только мелких размеров были у 12 (3,1%) больных. Сочетание мелких и крупных, а также мелких, средних и крупных очагов СК было лишь у 2 (0,5%) и у 2 (0,5%) больных (Рисунок 4.6).

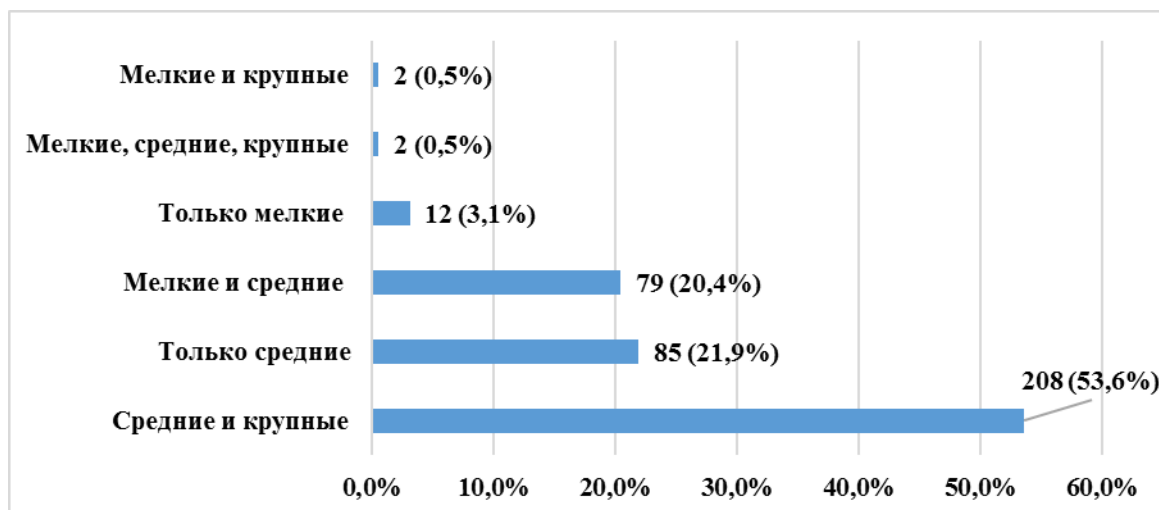


Рисунок 4.6. Сочетание размеров очагов СК у больных, включенных в исследование

Дальнейший анализ клиники СК проводили в двух группах сравнения: больные с единичными очагами СК (n=162) и с множественными очагами СК (n=226).

Среди лиц молодого возраста в нашем исследовании единичные очаги СК были у 33 (80,5%) больных, а множественные – лишь у 8 (19,5%) больных. Выявлено, что среди мужчин молодого возраста отсутствовали лица с множественными очагами СК, в то время как среди лиц женского пола таких больных было 8 (33,3%). У подавляющего большинства мужчин молодого возраста СК был представлен единичными очагами с длительностью существования до 1-го года – у 14 (82,4%) больных и лишь у 3 (17,6%) мужчин больных СК длительность его существования была от 1 до 5 лет. Среди женщин молодого возраста единичные очаги СК были выявлены у 16 (66,7%) больных, при этом длительность их существования до одного года была у 10 (41,7%) больных, а от 1 до 5 лет – лишь у 6 (25%) больных. У 6 (25%) женщин молодого возраста были выявлены множественные очаги СК с длительностью существования от 1 до 5 лет и лишь у 2 (8,3%) женщин молодого возраста длительность существования множественных очагов СК была менее 1-го года.

Среди лиц среднего возраста в нашем исследовании незначительно преобладали больные с единичными очагами СК – 80 (53,3%) больных,

множественные очаги СК были обнаружены лишь у 70 (46,7%) больных. Установлено, что среди мужчин преобладали лица с единичными очагами СК – 37 (63,8%), множественные очаги СК были обнаружены лишь у 21 (36,2%) больного. Среди женщин было больше лиц с множественными очагами СК, чем с единичными – 49 (53,3%) и 43 (46,7%) больных соответственно. Каждый 4-й мужчина среднего возраста – 14 (24,1%) имел единичные очаги СК, длительность существования которых не превышала 1 год. Показательно, что среди мужчин данной возрастной группы не было лиц с множественными очагами СК с длительностью существования менее одного года. Отмечено, что у женщин среднего возраста в редких случаях очаги СК как единичные, так и множественные имели длительность существования менее одного года – 4 (4,3%) и 2 (2,2%) больных соответственно. В данной возрастной группе большая часть больных как мужского, так и женского пола имела единичные СК с длительностью существования от 1 до 5 лет – 22 (37,9%) и 29 (31,5%) больных соответственно. Обращало внимание, что женщин среднего возраста с множественными очагами СК, существующими от 1 до 5 лет, было значительно больше, чем мужчин – 22 (23,9%) и 3 (1,8%) больных соответственно. В группе больных среднего возраста с длительностью существования очагов СК более 5 лет значительно реже встречались лица с единичными очагами СК как среди женщин, так и среди мужчин – 10 (10,9%) и 1 (1,7%) больных соответственно. Множественные очаги СК у больных с данными параметрами чаще встречались у женщин, чем у мужчин – 10 (17,2%) и 25 (27,2%) больных соответственно.

Среди лиц пожилого возраста подавляющее число больных имело множественные очаги СК – 121 (72,5%) и лишь у 46 (27,5%) при осмотре выявили единичные очаги СК. При этом единичные очаги чаще встречались у мужчин, чем у женщин – 25 (34,2%) и 21 (22,3%) больных соответственно, а множественные СК, наоборот, среди женщин – 73 (77,7%) и 48 (65,8%) больных соответственно. Примечательно, что среди лиц данной возрастной группы не было больных с длительностью существования СК до одного года. Длительность существования СК от 1 до 5 лет была у 12 (16,4%) мужчин пожилого возраста с единичными

очагами СК и лишь у 2 (2,1%) женщин. Множественные очаги СК были у 2 (2,1%) женщин пожилого возраста с длительностью существования СК от 1 до 5 лет и лишь у 1 (1,4%) мужчины. В группе больных пожилого возраста, при длительности существования СК более 5 лет преобладали лица с множественными очагами СК как среди женщин, так и среди мужчин – 71 (75,5%) и 47 (64,4%) больных соответственно, единичные очаги были выявлены у 19 (20,2%) больных женщин и у 13 (17,8%) больных мужчин.

Среди лиц старческого возраста подавляющее число больных имело множественные очаги СК – 27 (90%) и лишь у 3 (10%) при осмотре выявили единичные очаги СК. У всех больных СК существовал более 5 лет, при этом у 3 (18,8%) мужчин были выявлены единичные очаги СК, в то время как среди женщин абсолютно все больные – 14 (100%) имели множественные очаги СК (Таблица 4.5).

Выявлено, что у больных с единичными очагами СК в большинстве случаев первый активный загар был в возрасте от 6 до 10 лет – 101 (62,3%) больных, при этом в группе с множественными очагами СК таких больных было лишь 91 (40,3%) ($\varphi = 4,33$, $p < 0,01$). Показано, что у больных с множественными очагами СК почти в два раза чаще были солнечные ожоги в детском возрасте до 5 лет – у 82 (36,3%), по сравнению с больными с единичными очагами СК – 32 (19,8%) больных ($\varphi = 3,02$, $p < 0,01$). Обращало внимание, что у 14 (8,6%) больных с единичными очагами СК в анамнезе отсутствовали данные о солнечном ожоге, в то время как в группе с множественными очагами СК таких больных было 5 (2,2%) ($\varphi = 2,9$, $p < 0,01$) (Таблица 4.6)

Таким образом, установлена зависимость количества очагов СК, их локализации и вида от пола, возраста и поведенческих реакций. Установлено, что при светлых фототипах кожи преобладали больные с множественными очагами СК. Среди всех больных преобладали СК гиперкератотического типа.

Длительность существования СК в различных возрастных группах

Возраст / Число СК	До 1 года, n=46		До 5 лет, n=116		Больше 5 лет, n=226,		Всего, n=388	
	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
<i>Молодой:</i> n=41, абс/%	24/58,5	2/4,3	9/22	6/14,6	–	–	33/80,5	8/19,5
мужской, n=17, абс/%	14/82,4	–	3/17,6	–	–	–	17/100	–
женский, n=24, абс/%	10/41,7	2/8,д3	6/25	6/25	–	–	16/66,7	8/33,3
<i>Средний:</i> n=150, абс/ %	18/12	2/1,3	51/34	33/22	11/7,3	35/23,4	80/53,3	70/46,7
мужской n=58, абс/%	14/24,1	–	22/37,9	11/19	1/1,7	10/17,2	37/63,8	21/36,2
женский n=92, абс/%	4/4,3	2/2,2	29/31,5	22/23,9	10/10,9	25/27,2	43/46,7	49/53,3
<i>Пожилый:</i> n=167, абс/%	–	–	14/8,4	3/1,8	32/19,2	118/70,6	46/27,5	121/72,5
мужской n=73, абс/%	–	–	12/16,4	1/1,4	13/17,8	47/64,4	25/34,2	48/65,8
женский n=94, абс/%	–	–	2/2,1	2/2,1	19/20,2	71/75,5	21/22,3	73/77,7
<i>Старческий:</i> n=30, абс/%	–	–	–	–	3/10	27/90	3/10	27/90
мужской n=16, абс/%	–	–	–	–	3/18,8	13/82,2	3/18,8	13/82,2
женский n=14, абс/%	–	–	–	–	–	14/100	–	14/100

Влияние инсоляции на клинику течения СК

Количество очагов СК	Возраст первого активного загара			Возраст первого солнечного ожога				
	от 0 до 5 лет	от 6 до 10 лет	от 11 до 15 лет	от 0 до 5 лет	от 6 до 10 лет	от 11 до 18 лет	старше 18 лет	не было
Ед. СК, n=162, абс/%	55 / 34*	101 / 62,3*	6 / 3,7	32 / 19,8*	67 / 41,4	41 / 25,3*	8 / 4,9*	14 / 8,6*
Мж. СК, n=226, абс/%	124 / 54,9*	91 / 40,3*	11 / 4,8	82 / 36,3*	102 / 45,1	28 / 12,4*	9 / 4*	5 / 2,2*

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Выводы к разделу 4:

1. Среди больных с СК, включенных в исследование было больше женщин, чем мужчин 224 (57,7%) и 164 (42,3%) больных соответственно. МН были выявлены у 186 (47,9%) больных с СК, в т.ч. 119 (53,1%) женщин и лишь у 67 (40,9%) мужчин ($\phi = 2,4$, $p = 0,02$).

2. Установлено, что возраст больных с СК колебался от 26 до 86 лет и в среднем составил 59,2 (12) лет, среди женщин – от 26 до 82 лет и в среднем составил 58,5 (11,9), среди мужчин – от 29 до 86 лет, и в среднем составил 60,2 (12,2).

3. При анализе анамнеза установлено, что у подавляющего числа больных – 356 (91,8%) дебют СК был в возрасте от 41 года до 60 лет. Средний возраст появления СК составил 48,9 (6,3) лет, при этом у женщин – 47,0 (5,2), у мужчин – 51,3 (6,7). В возрасте от 41 года до 50 лет первые очаги СК появились у каждого второго, включенного в исследование, – у 195 (50,3%) больных, в т.ч. у 147 (65,6%) женщин и лишь у 48 (29,3%) мужчин ($\phi = 7,25$, $p < 0,01$). На появление первых очагов в возрасте от 51 года до 60 лет указали 157 (40,5%) больных, в т.ч.

102 (62,2%) осмотренных мужчины с СК и лишь 55 (24,6%) женщин ($\varphi = 7,59$, $p < 0,01$).

4. При анализе распространенности СК в зависимости от анатомической зоны было установлено, что наиболее часто СК локализовался на коже живота у 365 (94,1%), груди у 362 (93,3%), спины у 345 (88,9%), головы и шеи у 343 (88,4%) больных. Установлено, что у большинства больных СК носил распространенный характер, поражая 4 и более анатомических зоны, – у 339 (87,4%) больных, в т.ч. у 200 (89,3%) женщин и у 139 (84,8%) мужчин.

5. Установлено, что большинство СК были гиперкератотического типа – 2689 (47,7%), папулезного типа – 2581 (45,8%), пятнистого типа – 366 (6,5%) очагов.

6. Установлено, что наиболее часто выявляли сочетание средних и крупных очагов СК – у 198 (51%) больных. Очаги СК только средних размеров были выявлены у 85 (21,9%) больных. Сочетание мелких и средних СК было у 79 (20,4%) больных соответственно. Только крупные очаги СК были у 14 (3,6%) больных. СК только мелких размеров были у 12 (3,1%) больных. Сочетание мелких, средних и крупных очагов СК было лишь у 4 (1,0%) больных.

7. Показано, что единичные очаги СК были у 162 (41,8%) больных, у каждого 2-го мужчины – 82 (50%) и лишь у каждой 3-й женщины – 80 (35,7%) ($\varphi = 2,82$, $p < 0,01$). Множественные очаги СК были выявлены у 226 (58,2%) больных, у 144 (64,3%) женщин и лишь у 82 (50%) мужчин ($\varphi = 2,82$, $p < 0,01$).

8. Показано, что среди лиц молодого возраста в нашем исследовании единичные очаги СК были у 33 (80,5%) больных, а множественные – лишь у 8 (19,5%) больных; а среди лиц старческого возраста подавляющее число больных имело множественные очаги СК – 27 (90%) и лишь у 3 (10%) при осмотре выявили единичные очаги СК.

9. Выявлено, что у больных с единичными очагами СК в большинстве случаев первый активный загар был в возрасте от 6 до 10 лет – 101 (62,3%) больных, при этом в группе с множественными очагами СК таких больных было лишь 91 (40,3%) ($\varphi = 4,33$, $p < 0,01$). Показано, что у больных с

множественными очагами СК по сравнению с единичными почти в два раза чаще были солнечные ожоги в детском возрасте до 5 лет – у 36,3% и у 19,8% больных соответственно ($\varphi = 3,02$, $p < 0,01$).

По материалам раздела опубликованы статьи:

1. Проценко, О. А. Топографические особенности дерматоскопической картины себорейного кератоза [Текст] / О. А. Проценко, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 3 (25). – С. 10–13.

2. Дерматоскопические признаки и эхокартина кожи лица при некоторых хронических дерматозах [Текст] / Т. В. Проценко [и др.] // Старение: мультидисциплинарный профессиональный врачебный подход к коррекции возрастных изменений : материалы межрегиональной конференции с международным участием, 27 июня 2019 г. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 18–20.

3. Проценко, О. А. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза [Текст] / О. А. Проценко, А. Н. Провизион // Старение: мультидисциплинарный профессиональный врачебный подход к коррекции возрастных изменений : материалы межрегиональной конференции с международным участием, 27 июня 2019 г. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 15–16.

РАЗДЕЛ 5

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕБОРЕЙНОГО
КЕРАТОЗА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**5.1. Клинико-эпидемиологические особенности СК у дерматологических
больных**

Из 388 числа лиц с СК в возрасте от 26 до 86 лет было 143 (23,5%) дерматологических больных с СК (1-я группа), в т. ч. 89 (62,2%) женщин и 54 (37,8%) мужчины. Средний возраст дерматологических больных составил 57 (13,9) лет, у мужчин 49,7 (7,4) лет, у женщин 44,8 (5,7) лет соответственно ($p=0,08$) (Таблица 5.1).

Таблица 5.1

**Средний возраст у дерматологических больных с СК
(M; SD; Me; Min – Max)**

Мужчины	Женщины	Все больные
49,7 (7,4)	44,8 (5,7)	57,0 (13,9)
Me=52	Me=46	Me=56
(29–62)	(26–56)	(26–86)

При анализе структуры дерматозов у больных с СК выявлено, что преобладали лица с хроническими дерматозами (бляшечный псориаз, экзема, розацеа, болезни соединительной ткани, красный плоский лишай и др.) – 131 (91,6%), а островоспалительные дерматозы (простой контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, токсидермия, опоясывающий герпес) были лишь у 12 (8,4%) больных. Среди хронических дерматозов наиболее часто встречался бляшечный псориаз – у 43 (32,8%) больных (Рисунок 5.1).

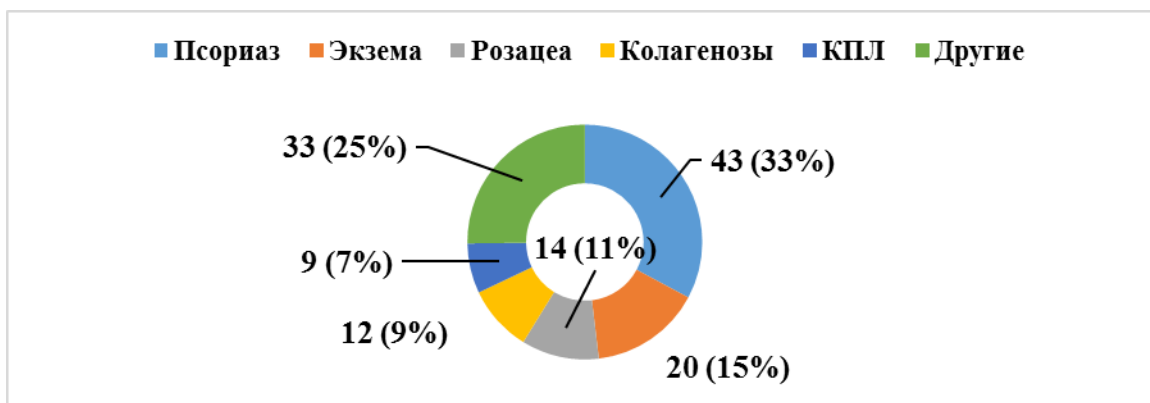


Рисунок 5.1. Структура хронических дерматозов у больных СК

Среди дерматологических больных с СК преобладали лица среднего возраста и пожилого возраста – 61 (42,7%) и 46 (32,2%) соответственно.

Особый интерес представил тот факт, что среди дерматологических больных практически во всех возрастных группах СК чаще встречался у женщин, чем у мужчин. Так, в молодом возрасте СК в 2 раза чаще был у женщин, чем у мужчин – у 16 (69,6%) и у 7 (30,4%) соответственно; так же и среди больных среднего возраста – у 41 (67,2%) и 20 (32,8%) соответственно; среди больных пожилого возраста – в 1,3 раза чаще: у 26 (56,5%) и у 20 (43,5%) соответственно; в группе дерматологических больных старше 75 лет СК чаще были у мужчин, чем у женщин – у 7 (53,8%) и у 6 (46,2%) больных соответственно (Таблица 5.2.).

Таблица 5.2

Возрастная характеристика дерматологических больных с СК (абс/%)

Возрастная группа	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Всего
Мужчины	7/30,4	20/32,8	20/43,5	7/53,8	54/37,8
Женщины	16/69,6*	41/67,2*	26/56,5	6/46,2	89/62,2
Всего	23/16,1	61/42,7	46/32,2	13/9,0	143/100

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе анамнеза установлено, что у подавляющего числа дерматологических больных – у 122 (85,3%) дебют СК был в возрасте от 41 года

до 60 лет. Средний возраст появления СК составил 46,6 (6,8) лет, при этом у женщин – 44,7 (5,7) лет, у мужчин – 49,7 (7,4).

В возрасте от 31 года до 40 лет СК манифестировал у 18 (12,6%) дерматологических больных, при этом практически с одинаковой частотой, как у женщин, так и у мужчин – у 13 (14,6%) и у 6 (11,1%) больных соответственно. В возрасте от 41 до 50 лет первые очаги СК появились у 88 (55,9%), в т.ч. у 67 (75,3%) женщин и лишь у 13 (24,1%) мужчин ($\phi = 10,52$, $p < 0,01$). На появление первых очагов в возрасте от 51 до 60 лет указали 42 (29,4%) больных, в т.ч. 34 (63%) мужчины и лишь 8 (9%) женщин ($\phi = 7,1$, $p < 0,01$). Обратило внимание, что первые очаги СК крайне редко появлялись у больных, как в возрасте до 30 лет, так и в возрасте старше 60 лет – у 2 (1,4%) и 1 (0,7%) больных соответственно (Таблица 5.3).

Таблица 5.3

Возраст дебюта СК у дерматологических больных

Возрастные группы	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 30 лет	2/1,4	1/1,9	1/1,1
31–40 лет	18/12,6	6/11,1	13/14,6
41–50 лет	80/55,9	13/24,1*	67/75,3*
51–60 лет	42/29,4	34/63*	8/9*
Старше 60 лет	1/0,7	1/1,9	–
Всего, абс/%	143/100,0	54/37,8	89/62,2

* – статистически значимые отличия между группами (ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Длительность существования СК у дерматологических больных варьировала от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. В нашем исследовании преобладали больные с длительностью существования СК более 5 лет – 79 (58,2%), среди женщин таких больных было 53 (59,6%), а среди мужчин – лишь 26 (48,1%). У 44 (30,8%) больных длительность существования очагов СК была от 1 до 5 лет – у каждой 3-й женщины и каждого 3-го мужчины – 27 (30,3%) и 17 (31,5%) больных соответственно. Лишь у 20 (14%) больных длительность

существования очагов СК не превышала 1-го года, в т.ч. у каждого 5-го мужчины – у 11 (20,4%) и у каждой 10-й женщины - у 9 (10,1%) больных, что статистически значимо отличало их по данному признаку ($\varphi=1,68$, $p=0,04$) (Таблица 5.4).

Таблица 5.4

Длительность существования СК у дерматологических больных

Длительность существования СК	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 1 года	20/14	11/20,4*	9/10,1*
От 1 до 5 лет	44/30,8	17/31,5	27/30,3
Больше 5 лет	79/55,2	26/48,1	53/59,6
Всего	143/100,0	54/100	89/100

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

На наличие СК у родственников 1-й и 2-й линии родства указали 99 (69,2%) дерматологических больных с СК, среди них в 2 раза больше женщин, чем мужчин – 67 (67,7%) и 32 (32,3%) больных соответственно. 44 (30,8%) больных либо отрицали наличие СК, либо затруднялись ответить.

У дерматологических больных преобладающей локализацией очагов СК были грудь – у 135 (94,4%) и живот – у 136 (95,1%), одинаково часто область спины и головы / шеи – 127 (88,8%) и 118 (82,5%), значительно реже были поражения верхних и нижних конечностей – 65 (45,5%) и у 43 (30,1%) больных соответственно

Обращало внимание, что у больных дерматозами женщин очаги СК чаще, чем у мужчин, локализовались на коже спины – у 83 (93,2%) и у 44 (81,5%) соответственно ($\varphi=2,11$, $p=0,01$) и на коже боковых поверхностей туловища – у 68 (76,4%) и у 33 (61,1%) соответственно ($\varphi=1,93$, $p=0,02$) (Таблица 5.5).

Доминирующая локализация СК по анатомическим зонам

Анатомическая зона	Мужчины, n=54, абс/%	Женщины, n=89, абс/%	Всего, n=143, абс/%
Голова / шея	44/81,5	74/83,1	118/82,5
Верхние конечности	22/40,7	43/48,3	65/45,5
Грудь	49/90,7	86/96,6	135/94,4
Живот	50/92,6	86/96,6	136/95,1
Спина	44/81,5*	83/93,2*	127/88,8
Боковые поверхности туловища	33/61,1*	68/76,4*	101/70,6
Нижние конечности	13/24,1	30/33,7	43/30,1

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Установлено, что у большинства дерматологических больных СК носил распространенный характер, поражая 4 и более анатомических зоны, – у 126 (88,1%) больных, в т.ч. у 81 (91%) женщины и у 45 (83,3%) мужчин (Таблица 5.6).

Таблица 5.6

Количество пораженных СК анатомических зон

Количество пораженных анатомических зон	Мужчины, n=54, абс/%	Женщины, n=89, абс/%	Всего, n=143, абс/%
1	1/1,8	1/1,1	2/1,4
2	3/5,5	1/1,1	4/2,8
3	5/9,3	6/6,7	11/7,7
4	15/27,8	11/12,4	26/18,2
5	12/22,2	23/25,8	35/24,5
6	13/24,1	39/43,8	52/36,4
7	5/9,3	8/9,1	13/9,0

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Общее количество очагов СК у дерматологических больных колебалось от 1 до 38 и среднем составило 13,6 (8,2), при этом у женщин – от 3 до 38, в среднем 15,5 (8,5), а у мужчин – от 1 до 25, в среднем 10,5 (6,7) очагов ($p=0,0008$).

При анализе количества очагов СК в зависимости от анатомической зоны, отмечено, что наибольшее количество очагов СК у дерматологических больных было на коже живота колебалось от 0 до 9 и в среднем составило 2,9 (1,9), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 3,4 (2,0), а у мужчин – от 1 до 6, в среднем – 2,1 (1,3) ($p=0,0001$).

Количество очагов СК на коже спины колебалось от 0 до 9 и в среднем составило 2,7 (2,1), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 3,0 (2,2), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем 2,3 (2,0) ($p=0,04$).

Количество очагов СК на коже боковых поверхностей туловища колебалось от 0 до 8 и в среднем составило 2,6 (2,3), при этом у женщин – от 0 до 8, в среднем 3,1 (2,4), а у мужчин – от 0 до 6, в среднем 1,8 (2,0) ($p=0,002$).

Количество очагов на коже груди колебалось от 0 до 9 и в среднем составило 2,5 (1,6), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 3 (1,6), а у мужчин – от 0 до 6, в среднем 1,8 (1,1) ($p=0,000009$).

Количество очагов СК на коже головы и шеи колебалось от 0 до 5 и в среднем составило 1,7 (1,2), при этом у женщин – от 0 до 5, в среднем 1,8 (1,2), а у мужчин – от 0 до 3, в среднем 1,5 (1) ($p=0,3$).

Количество очагов СК на коже верхних конечностей колебалось от 0 до 4 и в среднем составило 0,7 (0,9), при этом у женщин – от 0 до 4, в среднем 0,8 (1,0), а у мужчин – от 0 до 3, в среднем 0,6 (0,8) ($p=0,3$).

Количество очагов СК на коже нижних конечностей колебалось от 0 до 4 и в среднем составило 0,4 (0,8), при этом у женщин – от 0 до 4, в среднем 0,5 (0,8), а у мужчин – от 0 до 2, в среднем 0,3 (0,6) ($p=0,2$).

У 143 больных СК было выявлено 1934 очагов СК, большинство из которых были папулезного типа – 1053 (54,5%), гиперкератотического типа – 766 (39,6%), а пятнистого типа – лишь 115 (5,9%) очагов (Рисунок 5.2).

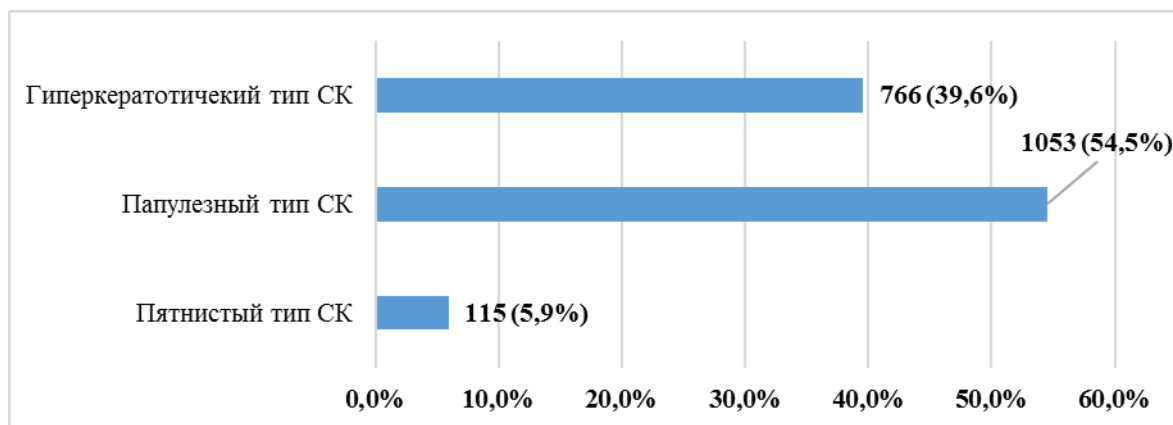


Рисунок 5.2. Клинические разновидности очагов СК у больных дерматологического профиля

В соответствии с размерами очаги СК разделяли на мелкие (до 0,5 см), средние (от 0,5 до 1,0 см) и крупные (более 1 см).

При анализе количества больных в зависимости от размеров очагов СК установлено, что сочетание средних и крупных очагов СК было у 68 (47,6%) больных; только средних размеров – у 55 (38,5%) дерматологических больных. Очаги СК только мелких размеров были у 5 (3,5%) больных; сочетание мелких и средних – у 15 (10,5%) больных. Примечательно, что сочетание мелких, средних и крупных очагов СК не было ни у одного из 143 обследованных дерматологических больных (Рисунок 5.3).

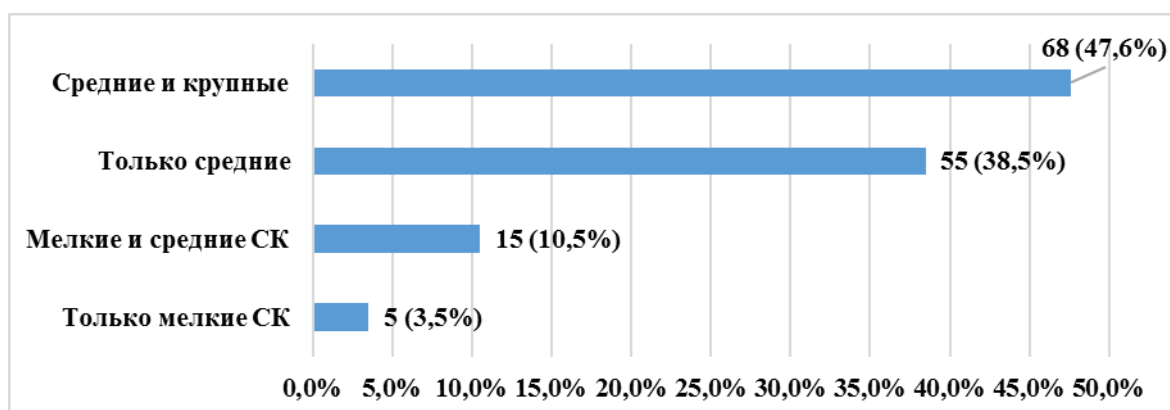


Рисунок 5.3. Количество дерматологических больных в зависимости от сочетания размеров СК

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК отмечено, что легкое течение было у 35 (24,5%) больных, в т.ч. у 26 (48,1%) мужчин и лишь у 9 (10,1%) женщин. Среднетяжелое течение было у 108 (75,5%), в т.ч. у 80 (89,9%) женщин и лишь у 28 (51,9%) мужчин ($\varphi=5,14$, $p < 0,01$) соответственно. Обращало на себя внимание, что среди дерматологических больных не было лиц с тяжелым течением СК (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Тяжесть течения СК у дерматологических больных

Тяжесть течения СК	Мужчины, n=54, абс/%	Женщины, n=89, абс/%	Всего, n=143, абс/%
Легкая	26/48,1	9/10,1*	35/24,5
Среднетяжелая	28/51,9	80/89,9*	108/75,5
Тяжелая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе выраженности дерматоскопических паттернов у дерматологических больных с СК установлено, легкая степень выраженности дерматоскопических паттернов была у 59 (41,3%) больных, в т.ч. у 28 (51,6%) мужчин и лишь у 31 (34,8%) женщин. Средняя степень выраженности была у 84 (58,7%) больных, в т.ч. у 58 (65,2%) женщин и лишь у 26 (48,2%) мужчин соответственно ($\varphi=2,0$ $p=0,02$). Обращало на себя внимание, что среди дерматологических больных не было лиц с высокой степенью выраженности дерматоскопических паттернов СК (Таблица 5.8).

При анализе показателей диагностических индексов (Таблица 5.9) установлено, что среднее значение ИТ СК у дерматологических больных с СК составило 3,8 (1,0), при \min – 1,25 и \max – 6,0. Показано, что среднее значение индекса ИТ СК у женщин составило 4,3 (0,8), при \min – 2,75 и \max – 6,0, а у мужчин – 3,5 (1,0), при \min – 1,25 и \max – 5,5 соответственно ($p=0,00000004$).

**Степень выраженности дерматоскопических паттернов
у дерматологических больных с СК**

Степень выраженности ДсП	Мужчины, n=54, абс/%	Женщины, n=89, абс/%	Всего, n=143, абс/%
Легкая	28/51,8	31/34,8*	59/41,3
Средняя	26/48,2	58/65,2*	84/58,7
Высокая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Среднее значение индекса ДсИ СК у дерматологических больных с СК составило 1,5 (0,2), при min – 1,0 и max – 1,9. Показано, что среднее значение индекса ДсИ СК у женщин составило 1,5 (0,2), при min – 1 и max – 1,8, а у мужчин – 1,4 (0,2), при min – 1 и max – 1,8 соответственно ($p=0,002$).

Таблица 5.9

**Значение диагностических индексов у дерматологических больных с СК
(M; SD; Me; Min – Max)**

Показатель	Мужчины	Женщины	Все больные
ИТ СК	3,5 (1,0) Me=3,3 (1,25–5,5)	4,3 (0,8) * Me=4,3 (2,75–6,0)	3,8 (1,0) Me=3,8 (1,25–6,0)
ДсИ СК	1,4 (0,2) Me=1,4 (1,0–1,8)	1,5 (0,2)* Me=1,6 (1,0–1,9)	1,5 (0,2) Me=1,6 (1,0–1,9)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$)

Для дальнейшего анализа дерматологические больные с СК были разделены на 2 группы: 1А группа – дерматологические больные с единичными очагами СК (до 10) – 69 (48,3%) и 1Б группа 74 (51,7%) дерматологических больных с множественными очагами СК (более 10).

При гендерном анализе групп выявлено, что в группе 1А незначительно преобладали мужчины – 37 (53,6%) больных, а женщин было лишь 32 (46,4%) больных. В группе 1Б, наоборот, в 3 раза чаще были женщины, чем у мужчины – 57 (77,0%) и 17 (23,0%) больных соответственно.

Средний возраст больных 1А группы был 53,3 (14,1) лет, а в 1Б – 60,5 (12,9) лет соответственно ($p=0,003$) (Таблица 5.10).

Таблица 5.10

**Средний возраст у дерматологических больных с СК
(M; SD; Me; Min – Max)**

1А группа	1Б группа	Все больные
53,3 (7,4)	60,5 (12,9)*	57,0 (13,9)
Me=53	Me=58,5	Me=56
(26–81)	(34–86)	(26–86)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

При гендерно-возрастном анализе 1А группы установлено, в молодом возрасте было больше больных женщин, чем мужчин – 8 (53,3%) и 7 (46,7%) соответственно. Среди больных среднего возраста мужчин и женщин было поровну – по 15 (50%) больных соответственно. В пожилом возрасте было больше мужчин, чем женщин – 12 (57,1%) и 9 (42,9%) больных соответственно. Среди больных старческого возраста были только мужчины – 3 (100%) больных (Рисунок 5.4).

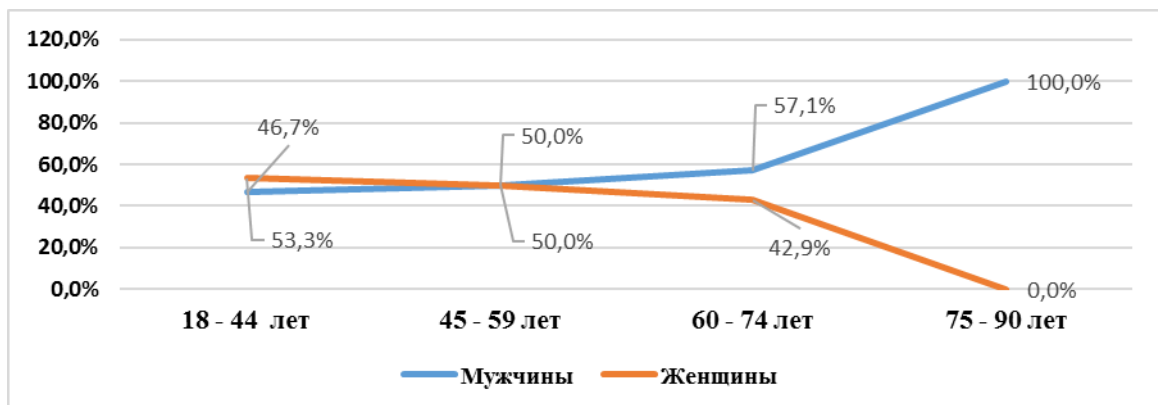


Рисунок 5.4. Гендерно-возрастной состав дерматологических больных с СК 1А группы

При гендерно-возрастном анализе группы 1Б выявлено, что среди лиц молодого возраста были только женщины – 8 (100%). Среди больных среднего возраста было больше женщин, чем мужчин – 26 (83,9%) и 5 (16,1%) больных соответственно. Среди больных пожилого возраста также было больше женщин, чем мужчин – 17 (68,0%) и 8 (32,0%) больных соответственно. Среди больных старческого возраста женщин также было больше, чем мужчин – 6 (60,0%) и 4 (40,0%) соответственно (Рисунок 5.5).

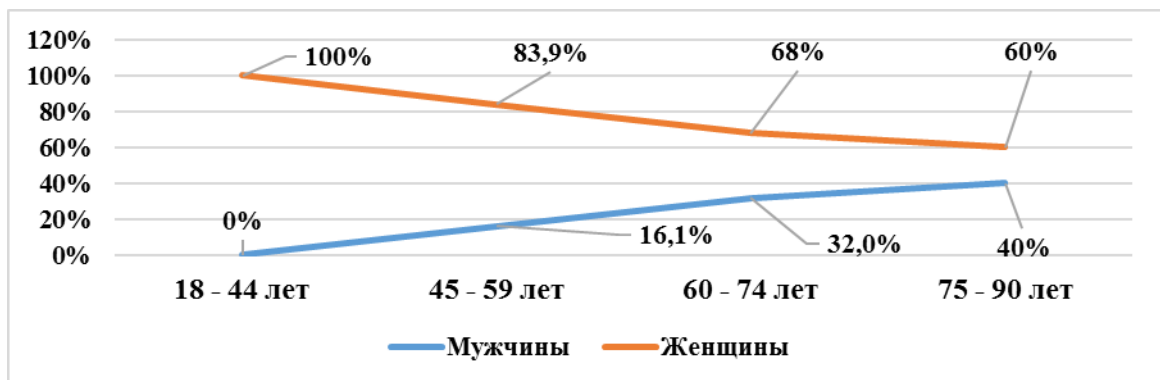


Рисунок 5.5. Гендерно-возрастной состав дерматологических больных с СК 1Б группы

При анализе длительности существования СК выявлено, что у 79 (55,2%) дерматовенерологических больных очаги СК появились более 5 лет назад, причём среди больных 1Б группы таких лиц было в 2 раза больше – 54 (73,0%) больных, чем в 1А – 25 (36,3%) ($\varphi=4,52$, $p < 0,01$). Также обращал на себя внимание тот факт, что среди больных 1А группы у 27 (39,1%) длительность существования СК была от 1 до 5 лет, в то время как в группе 1Б таких больных было лишь 17 (23%) ($\varphi=4,19$, $p < 0,01$). Примерно каждого 4-го больного группы 1А длительность существования СК не превышала 1 год – у 17 (24,6%) больных, при этом среди лиц группы 1Б таких больных было лишь 3 (4,1%), ($\varphi=4,19$, $p < 0,01$) (Таблица 5.11).

На наличие СК у родственников 1-го и 2-го поколения указали 99 (69,2%) дерматологических больных с СК, в группе 1Б таких больных было в два раза больше – 66 (89,2%), чем в группе 1А – 33 (47,8%) больных ($\varphi= 5,64$, $p < 0,01$).

Таблица 5.11

Давность существования очагов СК у дерматологических больных

Группы сравнения	До 1-го года	От 1 до 5 лет	Больше 5 лет	Всего, абс/%
1А группа, абс/%	17/24,6*	27/39,1*	25/36,3*	69/48,3
1Б группа, абс/%	3/4,1*	17/23*	54/73*	74/52,7
Всего, абс/%	20/14	44/30,8	79/55,2	143/100

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

В среднем у больных с единичными СК было 6,9 (2,5) очагов, у женщин их было больше, чем у мужчин – 7 (1,8) и 6,6 (2,8) очагов ($p=0,00004$).

У больных с множественными СК в среднем очагов было 20 (6,5) у женщин их было больше, чем у мужчин – 20,3 (6,9) и 18,8 (4,8) очагов СК соответственно ($p=0,004$) (Таблица 5.12).

Таблица 5.12

Среднее количество очагов СК у дерматологических больных**(M; SD; Me; Min – Max)**

Группы сравнения	Мужчины	Женщины	Все больные
1А группа	6,6 (2,8) Me=7 (3–10)	7 (1,8) Me=7 (3–10)	7 (1,8) Me=7 (3–10)
1Б группа	18,8 (4,8)* Me=20 (11–25)	20,3 (6,9)* Me=20 (11–38)	20 (6,5) Me=18 (11–38)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК в группах сравнения выявлено, что легкое течение было у 30 (43,5%) больных 1А группы и лишь у 5 (6,8%) больных группы 1Б. Среднетяжелое течение было у 69 (93,2%) больных 1Б группы и лишь у 39 (56,5%) больных группы 1А ($\phi = 5,46$, $p < 0,01$) соответственно (Таблица 5.13).

Тяжесть течения СК у дерматологических больных в группах сравнения

Тяжесть течения СК	1А группа, n=69, абс/%	1Б группа, n=74, абс/%	Всего, n=143, абс/%
Легкая	30/43,5	5/6,8*	35/24,5
Среднетяжелая	39/56,5	69/93,2*	108/75,5
Тяжелая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе выраженности ДсП установлено, легкая степень их выраженности была у 41 (59,4%) больного 1А группы и лишь у 18 (24,3%) больных группы 1Б. Средняя степень выраженности была у 56 (75,7%) больных 1Б группы и лишь у 28 (40,6%) больных 1А группы соответственно ($\phi=4,36$, $p < 0,01$) (Таблица 5.14).

Степень выраженности ДсП у дерматологических больных с СК в группах сравнения

Степень выраженности ДсП	1А группа, n=69, абс/%	1Б группа, n=74, абс/%	Всего, n=143, абс/%
Легкая	41/59,4	18/24,3*	59/41,3
Средняя	28/40,6	56/75,7*	84/58,7
Высокая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе показателей клинических индексов установлено (Таблица 5.15), что среднее значение индекса ИТ СК у дерматологических больных с СК составило 3,8 (1,0), при \min – 1,25 и \max – 6,0. Показано, что среднее значение индекса ИТ СК у больных 1Б группы составило 4,2 (0,8), при \min – 3 и \max – 6,0, а у больных 1А группы лишь – 3,4 (1,0), при \min – 1,25 и \max – 5,5 соответственно ($p < 0,001$).

**Значение диагностических индексов у дерматологических больных с СК
(M; SD; Me; Min – Max)**

Показатель	1А группа	1Б группа	Все больные
ИТ СК	3,4 (1,0)* Me=3,3 (1,25–5,5)	4,2 (0,8)* Me=4,3 (3,0–6,0)	3,8 (1,0) Me=3,8 (1,25–6,0)
ДсИ СК	1,4 (0,2) Me=1,4 (1,0–1,8)	1,6 (0,2) Me=1,7 (1,2–1,9)	1,5 (0,2) Me=1,6 (1,0–1,9)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

Среднее значение индекса ДсИ СК у дерматологических больных с СК составило 1,5 (0,2), при min – 1,0 и max – 1,9. Показано, что среднее значение индекса ДсИ СК у больных 1Б группы составило 1,6 (0,2), при min – 1,2 и max – 1,9, а у больных 1А группы лишь – 1,4 (0,2), при min – 1 и max – 1,8 соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенный анализ выявил гендерные различия в особенностях клиники и течения СК в 2 группах сравнения. Показано, что у дерматологических больных с множественными очагами СК было более тяжелое течение с большей выраженностью дерматоскопических паттернов.

5.2. Клинико-эпидемиологические особенности СК у больных с ХОБЛ

Из числа 388 лиц с СК было 45 (11,6%) больных ХОБЛ (2-я группа) в возрасте от 43 до 74 лет в т.ч. 37 (82,2%) мужчин и 8 (17,8%) женщин. Средний возраст у больных ХОБЛ с СК составил 61,9 (7,0) лет, у мужчин 62,2 (7,3) лет, у женщин лишь 61,1 (6,1) лет соответственно ($p=0,5$) (табл. 5.16).

Выявлено, что среди больных ХОБЛ во всех возрастных группах, за исключением лиц среднего возраста, СК чаще встречался среди мужчин, чем среди женщин. Так, в молодом возрасте СК выявляли только у мужчин – 1 (2,7%); среди лиц среднего возраста СК чаще выявляли среди женщин, чем среди мужчин у 4 (50,0%) и у 12 (32,4%) больных соответственно; среди лиц пожилого возраста

– в 1,3 раза чаще СК выявляли среди мужчин, чем среди женщин: у 24 (64,9%) и у 4 (50,0%) соответственно; обращало на себя внимание отсутствие больных ХОБЛ с СК среди лиц старческого возраста (Таблица 5.17.).

Таблица 5.16

**Средний возраст у больных ХОБЛ с СК
(M; SD; Me; Min – Max)**

Мужчины	Женщины	Все больные
62,2 (7,3)	61,1 (6,1)	62,0 (7,0)
Me=63	Me=60	Me=62
(43–74)	(53–72)	(43–74)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

Таблица 5.17

Возрастная характеристика больных ХОБЛ с СК

Возрастная группа	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Всего (n/%)
Мужчины, абс/%	1/2,7	12/32,4	24/64,9	–	37/82,2
Женщины, абс/%	–	4/50,0	4/50,0	–	8/17,8
Всего (n/%)	1/2,2	16/35,7	28/62,1	–	45/100,0

При анализе анамнеза установлено, что у большинства больных ХОБЛ – у 25 (55,6%) дебют СК был в возрасте от 51 года до 60 лет. Средний возраст появления СК составил 52,2 (4,5) лет, при этом у женщин – 52,9 (4,4) лет, у мужчин – 49,3 (3,5) ($p=0,02$).

Обращало на себя внимание, что среди больных ХОБЛ не было лиц, у которых очаги СК появились в возрасте до 40 лет. В возрасте от 41 до 50 лет первые очаги СК появились у 16 (35,6%) больных, в т.ч. у 5 (62,5%) женщин и у 11 (29,7%) мужчин ($\varphi=1,72$, $p=0,04$). Показано, что первые очаги СК крайне редко появлялись у больных в возрасте старше 60 лет – у 4 (8,8%), только у мужчин (Таблица 5.18).

Возраст дебюта СК у больных ХОБЛ с СК

Возрастные группы	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс./%
До 30 лет	–	–	–
31–40 лет	–	–	–
41–50 лет	16/35,6	11/29,7	5/62,5*
51–60 лет	25/55,6	22/59,5	3/37,7*
Старше 60 лет	4/8,8	4/10,8	–
Всего, абс/%	45/100,0	37/82,2	8/17,8

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Длительность существования СК у больных ХОБЛ варьировала от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. В нашем исследовании преобладали больные с длительностью существования СК более 5 лет – 27 (60,0%), среди мужчин таких больных было 23 (62,2%), а среди женщин – лишь 4 (50,0%). У 18 (40,0%) больных длительность существования очагов СК была от 1 до 5 лет – у 4 (50,0%) женщин и у 14 (37,8%) мужчин ($\varphi=0,63$, $p > 0,1$). Обращало внимание, что у больных ХОБЛ не было лиц с длительностью существования СК до 1-го года (Таблица 5.19).

Таблица 5.19

Длительность существования СК у больных ХОБЛ

Длительность существования СК	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 1 года	–	–	–
От 1 до 5 лет	18/40	14/37,8	4/50,0
Больше 5 лет	27/60	23/62,2	4/50,0
Всего	45/100,0	37/100	8/100

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

На наличие СК у родственников 1-й и 2-й линии родства указали 27 (60,0%) больных ХОБЛ с СК, в одинаковом количестве как женщины, так и мужчины – 5 (62,5%) и 22 (59,5%) больных соответственно ($\varphi=0,16$, $p > 0,1$). 18 (40,0%) больных либо отрицали наличие СК у родственников, либо затруднились ответить.

У больных ХОБЛ преобладающей локализацией очагов СК были голова / шея у – 44 (97,8%), грудь – у 44 (97,8%) и спина – у 44 (97,8%), реже живот и верхние конечности – 32 (71,1%) и 30 (66,7%), значительно реже были поражения боковых поверхностей туловища и нижних конечностей – 25 (55,6%) и у 16 (35,6%) больных соответственно (Таблица 5.20).

Таблица 5.20

Доминирующая локализация СК по анатомическим зонам

Анатомическая зона	Мужчины, n=37, абс/%	Женщины, n=8, абс/%	Всего, n=45, абс/%
Голова/шея	37/100,0	7/87,5	44/97,8
Верхние конечности	25/67,6	5/62,5	30/66,7
Грудь	37/100,0	7/87,5	44/97,8
Живот	27/73,0	5/62,5	32/71,1
Спина	36/97,3	8/100,0	44/97,8
Боковые поверхности туловища	21/56,8	4/50,0	25/55,6
Нижние конечности	13/35,1	3/37,5	16/35,6

Установлено, что у большинства больных ХОБЛ СК носил распространенный характер, поражая 4 и более анатомических зоны – у 39 (86,7%) больных, в т.ч. у 7 (87,5%) женщин и у 32 (86,5%) мужчин. Гендерных различий по количеству пораженных анатомических зон выявлено не было (Таблица 5.21).

Общее количество очагов СК у больных ХОБЛ колебалось от 6 до 43 и среднем составило 19,6 (11), при этом у мужчин – от 6 до 42, в среднем 20,0 (10,5) очагов, а у женщин – от 9 до 43, в среднем 17,8 (13,9) ($p=0,6$).

Количество пораженных СК анатомических зон у больных ХОБЛ

Количество пораженных анатомических зон	Мужчины, n=37, абс/%	Женщины, n=8, абс/%	Всего, n=45, абс/%
1	–	–	–
2	–	–	–
3	5/13,5	1/12,5	6/13,3
4	6/16,2	1/12,5	7/15,6
5	7/18,8	2/25,0	9/20,0
6	11/29,7	2/25,0	13/28,9
7	8/17,8	2/12,5	10/22,2

При анализе количества очагов СК в зависимости от анатомической зоны, отмечено, что наибольшее количество очагов СК у больных ХОБЛ было на коже головы и шеи, колебалось от 2 до 12 и в среднем составило 6,3 (2,5), при этом у женщин – от 4 до 11, в среднем 6,3 (2,7), у мужчин – от 2 до 12, в среднем 6,3 (2,5) ($p=1,0$).

Количество очагов на коже груди колебалось от 1 до 10 и в среднем составило 3,6 (2,0), при этом у женщин – от 2 до 8, в среднем 3 (2,1), а у мужчин – от 1 до 10, в среднем 3,7 (2,0) ($p=0,2$).

Количество очагов СК на коже спины колебалось от 0 до 9 и в среднем составило 3,4 (2,2), при этом у женщин – от 1 до 10, в среднем 3,4 (3,0), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем 3,5 (2,0) ($p=0,6$).

Количество очагов СК на коже боковых поверхностей туловища колебалось от 0 до 10 и в среднем составило 2,7 (3,3), при этом у женщин – от 0 до 8, в среднем 2,3 (3,5), а у мужчин – от 0 до 10, в среднем 2,8 (3,3) ($p=0,8$).

Количество очагов СК на коже верхних конечностей колебалось от 2 до 12 и в среднем составило 1,7 (1,6), при этом у женщин – от 0 до 4, в среднем 1,4 (1,5), а у мужчин – от 0 до 4, в среднем 1,7 (1,7) ($p=0,6$).

Количество очагов СК на коже живота колебалось от 0 до 4 и в среднем составило 1,4 (1,1), при этом у женщин – от 0 до 3, в среднем 1,1 (1,2), а у мужчин – от 0 до 4, в среднем – 1,5 (1,1) ($p=0,5$).

Количество очагов СК на коже нижних конечностей колебалось от 0 до 2 и в среднем составило 0,5 (0,8), при этом у женщин – от 0 до 1, в среднем 0,4 (0,5), а у мужчин – от 0 до 2, в среднем 0,5 (0,8) ($p=0,8$).

Абсолютный риск выявления ХОБЛ при локализации очагов СК на коже головы/шеи составил $12,9 \pm 1,8\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже головы/шеи составила $\phi=2,79$, $p < 0,01$, уменьшение абсолютного риска составило 10,7%, ОР выявления ХОБЛ при данной локализации СК увеличивался в 0,2 раза, ОШ выявления ХОБЛ показывало, что риск больше в 6,64 раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления ХОБЛ при локализации очагов СК на коже верхних конечностей составил $18,4 \pm 3,0\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже верхних конечностей составила $\phi=3,54$, $p < 0,01$, уменьшение абсолютного риска составило 11,7%, ОР выявления ХОБЛ при данной локализации СК увеличивался в 0,4 раза, ОШ выявления ХОБЛ показывало, что риск больше в 3,16 раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления ХОБЛ при локализации очагов СК на коже груди составил $12,1 \pm 1,7\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже груди составила $\phi=1,42$, $p=0,07$, уменьшение абсолютного риска составило 7,9%, ОР выявления ХОБЛ при данной локализации СК увеличивался в 0,2 раза, ОШ выявления ХОБЛ показывало, что риск больше в 3,16 раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления ХОБЛ при локализации очагов СК на коже спины составил $12,8 \pm 1,8\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже спины составила $\phi=2,68$, $p < 0,01$, уменьшение абсолютного риска составило 10,5%, ОР выявления ХОБЛ при данной локализации СК увеличивался в 0,2 раза, ОШ выявления ХОБЛ показывало, что риск больше в 6,31 раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления ХОБЛ при локализации очагов СК на коже живота составил $8,9 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже живота составила $\phi=4,66$, $p < 0,01$, уменьшение абсолютного риска составило $39,3\%$, ОР выявления ХОБЛ при данной локализации СК увеличивался в 5,4 раза, ОШ выявления ХОБЛ показывало, что риск больше в 0,1 раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления ХОБЛ при локализации очагов СК на коже боковых поверхностей туловища составил $8,8 \pm 1,7\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже боковых поверхностей туловища составила $\phi=2,71$, $p < 0,01$, уменьшение абсолютного риска составило $-10,6\%$, ОР выявления ХОБЛ при данной локализации СК увеличивался в 2,2 раза, ОШ выявления ХОБЛ показывало, что риск больше в 0,4 раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления ХОБЛ при локализации очагов СК на коже боковых поверхностей туловища составил $15 \pm 3,4\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже боковых поверхностей туловища составила $\phi=1,23$, $p > 0,01$, уменьшение абсолютного риска составило $-4,6\%$, ОР выявления ХОБЛ при данной локализации СК увеличивался в 1,4 раза, ОШ выявления ХОБЛ показывало, что риск больше в 0,65 раза при наличии очагов СК в данной локализации.

У 45 больных СК было выявлено 882 очага СК, большинство из которых были гиперкератотического типа – 455 (51,6%) папулезного типа – 316 (35,8%), а пятнистого типа – лишь 111 (12,6%) очагов (Рисунок 5.6).

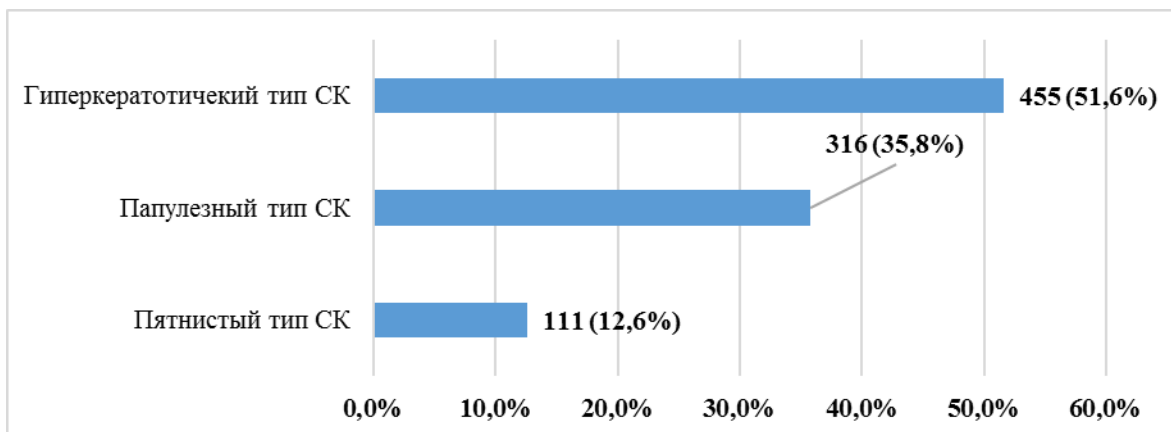


Рисунок 5.6. Клинические разновидности очагов СК у больных ХОБЛ

В соответствии с размерами очаги СК разделяли на мелкие (до 0,5 см), средние (от 0,5 до 1,0 см), крупные (более 1 см).

При анализе количества больных в зависимости от размеров очагов СК установлено, что сочетание средних и крупных очагов СК – у 39 (37,8%) больных, мелких и крупных – у 2 (4,4%), мелких и средних – у 2 (4,4%), только средних размеров были у 2 (4,4%) больных ХОБЛ (Рисунок 5.7).

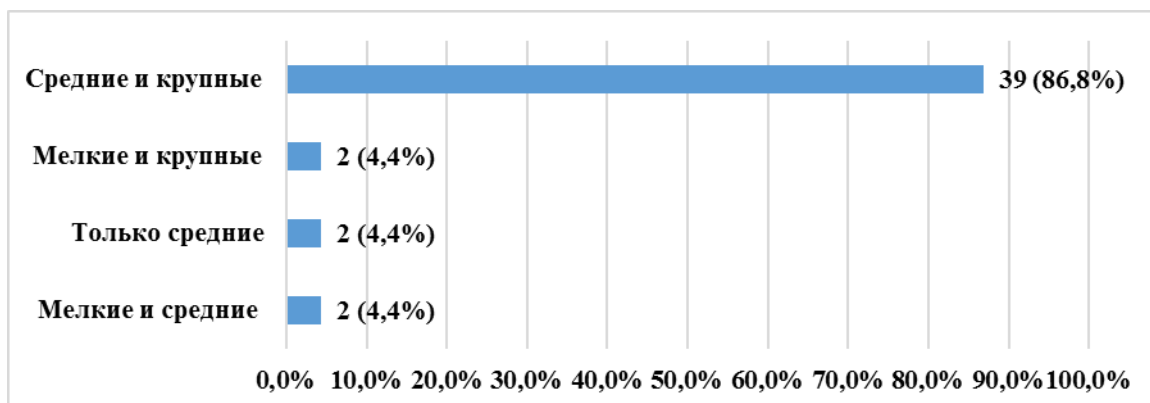


Рисунок 5.7. Количество больных ХОБЛ в зависимости от сочетания размеров СК

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК отмечено, что среднетяжелое течение было у 36 (80,0%), в т.ч. у 8 (100,0%) женщин и лишь у 28 (75,7%) мужчин. Легкое течение было у 9 (20,0%) больных только у мужчин ($\varphi=2,65$, $p < 0,01$). Обращало на себя внимание, что среди больных ХОБЛ не было лиц с тяжелым течением СК (Таблица 5.22).

Таблица 5.22

Тяжесть течения СК у больных ХОБЛ

Тяжесть течения	Мужчины, n=37, абс/%	Женщины, n=8, абс/%	Всего, n=45, абс/%
Легкая	9/24,3	–	9/20,0
Среднетяжелая	28/75,7	8/100,0*	36/80,0
Тяжелая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе выраженности ДсП СК у больных ХОБЛ установлено, что все больные имели среднюю степень их выраженности (Таблица 5.23).

Таблица 5.23

Степень выраженности ДсП у больных ХОБЛ с СК

Степень выраженности ДсП	Мужчины, n=37, абс/%	Женщины, n=8, абс/%	Всего, n=45, абс/%
Легкая	–	–	–
Средняя	37/100,0	8/100,0	45/100,0
Высокая	–	–	–

При анализе показателей диагностических индексов (Таблица 5.24) установлено, что среднее значение ИТ СК у больных ХОБЛ составило 3,5 (0,6), при min – 1,25 и max – 5,25. Показано, что среднее значение ИТ СК у женщин составило 3,9 (0,6), при min – 3,5 и max – 5,25, а у мужчин – 3,4 (0,6), при min – 1,5 и max – 4,75 соответственно (p=0,01).

Среднее значение ДсИ СК у больных ХОБЛ с СК составило 1,9 (0,2), при min – 1,5 и max – 2,45, при этом у женщин – 2,0 (0,3), при min – 1,7 и max – 2,3, а у мужчин – 1,9 (0,2), при min – 1,5 и max – 2,45 соответственно (p=0,9).

Таблица 5.24

Значение диагностических индексов у больных ХОБЛ с СК

(M; SD; Me; Min – Max)

Показатель	Мужчины	Женщины	Все больные
ИТ СК	3,4 (0,6) Me=3,5 (1,5–4,75)	3,9 (0,8)* Me=3,8 (3,5–5,25)	3,5 (0,6) Me=3,5 (1,25–5,25)
ДсИ СК	1,9 (0,2) Me=1,9 (1,5–2,45)	2,0 (0,3) Me=1,9 (1,7–2,3)	1,9 (0,2) Me=1,9 (1,5–2,45)

* – статистически значимые отличия между группами p < 0,05)

Для дальнейшего анализа больные с ХОБЛ с СК были разделены на две группы сравнения: 2А группа – больные ХОБЛ с единичными очагами СК (до 10

штук) – 16 (35,6%) и 2Б группа – 29 (64,4%) больных ХОБЛ с множественными очагами СК (более 10штук).

Среди больных ХОБЛ с СК преобладали лица пожилого возраста (от 60 до 74 лет) – 28 (62,2%) больных, при этом в 2Б группе таких больных было значительно больше чем в 2А – 21 (72,4%) и 7 (43,8%) больных соответственно ($\varphi=1,9$, $p=0,02$). При этом стоит отметить, что в структуре группы 2А преобладали лица среднего возраста – 8 (50%) больных, и именно в этой группе был единственный больной молодого возраста (Таблица 5.25).

Таблица 5.25

Возраст больных ХОБЛ с СК

Возрастная группа	Всего (n/%)	2А группа, n = 16, абс/%	2Б группа, n = 29, абс/%
Молодой возраст	1/2,2	1/6,2	–
Средний возраст	16/35,6	8/50	8/27,6
Пожилой возраст	28/62,2	7/43,8	21/72,4

Средний возраст больных 2А группы был 58,1 (7,7) лет, а в группе 2Б – 64,5 (5,8) лет соответственно ($p=0,01$) (Таблица 5.26).

Таблица 5.26

Средний возраст больных ХОБЛ с СК

(M; SD; Me; Min – Max)

2А группа	2Б группа	Все больные
58,1 (7,7)	64,1 (5,8) *	62 (7)
Me=58,5	Me=64	Me=67
(43–69)	(53–74)	(43–74)

* – статистически значимые отличия между группами $p<0,05$)

Длительность существования СК у больных с ХОБЛ варьировала от 2 до 25 лет. У 27 (60%) больных длительность существования СК кератоза превышала 5 лет, при этом во 2Б группе их было значительно больше, чем в 2А – 22 (75,9%) и 5 (31,2%) больных соответственно. Лишь у 18 (30,0%) больных ХОБЛ длительность существования СК была меньше 5 лет, при этом в 2А группе таких

больных было значительно больше, чем в группе 2Б – 11 (68,8%) и 7 (24,1%) больных соответственно ($\varphi = 2,98$, $p < 0,01$) (Таблица 5.27).

Таблица 5.27

Длительность существования СК у больных ХОБЛ

Группы сравнения	До 1 года	От 1 до 5 лет	Больше 5 лет	Всего, абс/%
2А группа, абс/%	–	11/68,8*	5/31,2*	16/35,6
2Б группа, абс/%	–	7/24,1*	22/75,9*	29/64,4
Всего, абс/%	–	18/30	27/60	45/100

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

На наличие СК у близких родственников указали 27 (60%) больных ХОБЛ, в т.ч. 20 (74,1%) больных 2Б группы, и лишь 7 (25,9%) больных 2А группы ($\varphi = 1,65$, $p = 0,04$).

В среднем у больных с единичными СК (2А группа) было 9,1 (1,2) очагов, при этом у женщин их было больше, чем у мужчин – 9,8 (0,5) и 8,9 (1,3) очагов соответственно ($p = 0,04$). У больных с множественными СК (2Б группа) в среднем очагов было 25,4 (9,6), при этом у женщин их было больше, чем у мужчин – 25,8 (16,6) и 25,3 (8,6) очагов СК соответственно ($p = 0,05$) (Таблица 5.28).

Таблица 5.28

Среднее количество очагов СК у больных ХОБЛ

(M; SD; Me; Min – Max)

Группы сравнения	Мужчины	Женщины	Все больные
2А группа	8,9 (1,3) Me=9 (6–10)	9,8 (0,5)* Me=10 (9–10)	9,1 (1,2) Me=9,5 (6–10)
2Б группа	25,3 (8,6) Me=27 (11–42)	25,8 (16,6) Me=24,5 (11–43)	25,4 (9,6) Me=27 (11–43)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК в группах сравнения выявлено, что лёгкое течение было у 7 (43,8%) больных 2А группы и лишь у 2

(6,9%) больных 2Б группы. Среднетяжёлое течение было у 27 (93,1%) больных 2Б группы и лишь у 9 (56,2%) больных 2А группы ($\varphi=2,93$, $p < 0,01$) соответственно (Таблица 5.29).

Таблица 5.29

Тяжесть течения СК у больных ХОБЛ в группах сравнения

Тяжесть течения СК	2А группа, n=16, абс/%	2Б группа, n=29, абс/%	Всего, n=45, абс/%
Легкая	7/43,8	2/6,9*	9/20,0
Среднетяжелая	9/56,2	27/93,1*	36/80,0
Тяжелая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Установлено, что у всех больных как 2А, так и 2Б групп была средняя степень выраженности ДсП СК – у 16 (100%) больных 2А группы и у 29 (100%) больных 2Б группы соответственно (Таблица 5.30).

Таблица 5.30

Степень выраженности ДсП СК у больных ХОБЛ в группах сравнения по значению ДсИ

Степень выраженности ДсП	2А группа, n=16, абс/%	2Б группа, n=29, абс/%	Всего, n=45, абс/%
Лёгкая	–	–	–
Средняя	16/100	29/100	45/100
Высокая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе показателей клинических индексов установлено (Таблица 5.31), что среднее значение ИТ СК у больных ХОБЛ с СК составило 3,5 (0,6) балла, при \min – 1,5 и \max – 5,25, при этом среднее значение ИТ СК у больных 2Б группы – 3,7 (0,5) балла, при \min – 3 и \max – 5,25, а у больных 2А группы лишь – 3,1 (0,6) балла, при \min – 1,5 и \max – 3,75 соответственно ($p=0,009$).

Среднее значение ДсИ СК у больных ХОБЛ с СК составило 1,9 (0,2) балла,

при min – 1,5 и max – 2,45, при этом среднее значение ДсИ СК у больных 2Б группы – 1,9 (0,2) балла, при min –1,5 и max – 2,45, и у больных 2А группы также – 1,9 (0,2) балла, при min – 1,5 и max – 2,3 (p=0,7).

Таблица 5.31

**Значение диагностических индексов у больных ХОБЛ с СК
(M; SD; Me; Min – Max)**

Показатель	2А группа	2Б группа	Все больные
ИТ СК	3,1 (0,6) Me=3,4 (1,5–3,75)	3,7 (0,5)* Me=3,8 (3,0–5,25)	3,5 (0,6) Me=3,5 (1,5–5,25)
ДсИ СК	1,9 (0,2) Me=1,9 (1,5–2,3)	1,9 (0,2) Me=1,9 (1,5–2,45)	1,9 (0,2) Me=1,9 (1,5–2,45)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

Таким образом, проведенный анализ не выявил существенных гендерных отличий в особенностях клиники и течения СК у больных с ХОБЛ, но показал отличия в клинике у больных ХОБЛ с множественными очагами СК, что проявлялось более тяжелым течением.

При помощи ночного респираторного мониторинга с пульсоксиметрией с использованием прибора Somnochek micro (Weinman, Германия) определяли показатели минимальной и средней сатурации периферической крови, длительность центрального и обструктивного типа апноэ, индексы апноэ, гипноэ и десатурации и др. по стандартным методикам.

Было обследовано 60 больных СК в возрасте от 27 до 77 лет, в т.ч. 45 больных 2-й группы (ХОБЛ) и 15 больных 4-й группы (больные СК без соматической патологии). Контрольной была группа из 21 условно здорового человека, без соматической патологии и СК (Таблица 5.32).

Показатели респираторного мониторинга с пульсоксиметрией

	2-я группа	4-я группа	Контроль	Вся выборка
Кардиальный риск	0,6 (0,4) Δ° Me=0,6 (0,0–1,0)	0,2 (0,2) $^\circ$ Me=0,1 (0,0–0,7)	0,2 (0,7) Δ Me=0,1 (0,0–0,6)	0,4 (0,4) Me=0,4 (0,0–1,0)
Индекс апноэ/гипноэ	7,6 (8,1) Δ° Me=5,2 (0,7–45,8)	3,6 (4,3) $^\circ$ Me=1,9 (0,4–15,7)	3,0 (3,5) Δ Me=1,9 (0,4–16,1)	5,7 (6,9) Me=3,3 (0,4–45,8)
Индекс апноэ	3,6 (0,7) Δ Me=1,4 (0,0–42,0)	1,6 (3,3) Me=0,7 (0,0–13,0)	0,5 (0,6) Δ Me=0,3 (0,0–2,3)	2,4 (5,7) Me=0,7 (0,0–42,0)
Индекс гипноэ	3,2 (2,8) Me=2,8 (0,0–11,3)	1,9 (1,8) Me=1,4 (0,0–6,3)	1,6 (1,5) Me=1,2 (0,0–5,7)	2,5 (2,4) Me=1,9 (0,0–11,3)
Длительность апноэ	22,5 (16,4) Me=21 (0,0–58,0)	16,4 (10,5) Me=14,0 (0,0–39,0)	15,3 (10,9) Me=14 (0,0–39,0)	19,5 (14,4) Me=18,0 (0,0–58,0)
Продолжительность среднего апноэ	12,6 (7,4) Me=14 (0,0–30,0)	11,7 (5,6) Me=12,0 (0,0–20,0)	11,7 (7,2) Me=12 (0,0–29,0)	12,2 (7,0) Me=13 (0,0–30,0)
Продолжительность апноэ обструктивного типа	4,0 (5,6) Δ° Me=1,9 (0,3–27,9)	1,9 (3,8) $^\circ$ Me=0,6 (0,0–14,3)	1,3 (2,9) Δ Me=0,6 (0,0–13,6)	2,9 (4,8) Me=1,3 (0,0–27,9)
Длительность центрального апноэ	2,6 (2,0) Me=2,1 (0,1–7,6)	1,5 (1,2) Me=1,1 (0,0–4,1)	1,5 (1,3) Me=1,1 (0,0–5,7)	2,1 (1,8) Me=1,4 (0,0–7,6)

Минимальная сатурация	81,1 (9,3) Δ° Me=78 (42,0–91,0)	89,0 (5,0) $^\circ$ Me=91 (78,0–95,0)	89,8 (3,4) Δ Me=9,1 (83,0–95,0)	83,0 (8,5) Me=83 (42,0–95,0)
Средняя сатурация	92,0 (3,9) Δ° Me=93 (78,0–96,0)	95,6 (1,3) $^\circ$ Me=96 (93,0–97,0)	96,0 (1,1) Δ Me=96 (92,0–97,0)	93,7 (3,6) Me=95 (78,0–97,0)
Индекс десатурации	5,8 (10,6) Δ° Me=1,9 (0,0–48,3)	1,2 (2,4) $^\circ$ Me=0,6 (0,0–9,7)	1,3 (2,7) Δ Me=0,4 (0,0–11,5)	3,8 (8,3) Me =0,9 (0,0–48,3)

Примечание. Δ – уровень статистической значимости различий между 2-й и контрольной группой на уровне $p < 0,05$;

$^\circ$ – уровень статистической значимости различий между 2-й и 4-й группой на уровне $p < 0,05$.

* – уровень статистической значимости различий между 4-й и контрольной группой на уровне $p < 0,05$

Кардиальный риск среди всех обследуемых колебался от 0 до 1 и составил в среднем 0,4 (0,4), при этом во 2-й группе – 0,6 (0,4) (min – 0, max – 1) и был статистически значимо выше ($p=0,007$), чем в 4-й группе – 0,2 (0,2) (min – 0, max – 0,7) и у лиц контрольной группы ($p=0,0003$) – 0,4 (0,4) (min – 0, max – 1). Показатели кардиального риска между больными 2-й и контрольной групп статистически не отличались между собой ($p=1,0$)

Индекс апноэ/гипноэ среди всех обследуемых колебался от 0,4 до 45,8 и составил в среднем 5,7 (6,9), при этом во 2-й группе – 7,6 (8,13) (min – 0,7 max – 45,8) и был статистически значимо выше ($p=0,007$), чем в 4-й группе – 3,6 (4,3) (min – 0, max – 15,7) и у лиц контрольной группы ($p=0,0003$) – 3,0 (3,5) (min – 0,4 max – 16,1). Показатели индекса апноэ/гипноэ между больными 4-й и контрольной групп статистически не отличались между собой ($p=1,0$).

Индекс апноэ среди всех обследуемых колебался от 0,4 до 42 и составил в среднем 2,4 (5,7), при этом во 2-й группе – 3,6 (7,1) (min – 0 max – 42), в 4-й группе – 1,6 (3,3) (min – 0, max – 13) ($p=0,2$). У лиц контрольной группы данный показатель составил лишь 0,5 (0,5) (min – 0,0 max – 2,3), что статистически значимо отличалось от показателей больных 2-й группы ($p=0,005$). Стоит отметить, что показатели индекса апноэ у больных 4-й группы были выше, чем у лиц контрольной группы, но статистически не отличались от них ($p=1,0$).

Индекс гипноэ у обследуемых больных колебался от 0 до 11,3 и составил в среднем 2,5 (2,4), при этом у больных 2-й группы колебался от 0 до 11,3 и в среднем составил 3,2 (2,8), в 4-й группе колебался от 0 до 6,3 и в среднем составил 2,0 (1,8), несмотря на более высокие значения у больных 2-й группы статистически значимых отличий выявлено не было ($p=0,5$). В контрольной группе данный показатель был ниже, чем во 2-й и 4-й группах, и в среднем составил 1,6 (1,5) при колебании от 0 до 5,7, но статистически значимо не отличался от таковых во 2-й и 4-й группах ($p=0,09$ и $p=1,0$).

Длительность апноэ среди всех обследуемых колебалась от 0 до 58 с и составила в среднем 19,5 (14,4) с, при этом у больных 2-й группы колебалась от 0 до 58 с и в среднем составила 22,5 (16,4) с, у больных 4-й группы колебалась от 0

до 39 с и в среднем составила 16,4 (10,5) с ($p=0,42$), а у пациентов контрольной группы колебалась от 0 до 39 с и составила в среднем лишь 15,3 (10,9) с ($p=0,14$ и $p=1,0$).

Продолжительность среднего апноэ среди всех обследуемых колебалась от 0 до 30 с и составила 12,2 с, при этом у больных 2-й группы колебалась от 0 до 30 и в среднем составила 12,6 (7,4) с, в 4-й группе колебалась от 0 до 20 с и в среднем составила 11,7 (5,6) с ($p=0,8$), а в контрольной группе – от 0 до 29 с и в среднем составила 11,7 (7,2) с ($p=0,9$ и $p=1,0$).

Продолжительность апноэ обструктивного типа среди всех обследованных варьировала от 0 до 27,9 с и составила в среднем 2,9 (4,8) с, при этом во 2-й группе – 4,0 (5,6) с (min – 0,3, max – 27,9), и была статистически значимо выше ($p=0,002$), чем в 4-й группе – 1,9 (3,8) с (min – 0,0, max – 14,3). При этом у лиц контрольной группы продолжительность апноэ обструктивного типа составила 1,3 (2,9) с (min – 0, max – 13,6) и была ниже, чем у больных 2-й и 4-й групп ($p=0,00006$ и $p=1,0$).

Длительность центрального апноэ среди обследованных колебалась от 0 до 7,6 с и в среднем составила 2,1 (1,8) с, при этом во 2-й группе данный показатель был выше, чем в 4-й – 2,6 (2,0) с (min – 0,1, max – 7,6) и 1,5 (1,2) с (min – 0,0, max – 4,1) соответственно ($p=0,09$). В контрольной группе длительность центрального апноэ была ниже, чем во 2-й и 4-й группах – 1,5 (1,3) с (min – 0, max – 5,7), но не имела статистически значимых отличий ($p=0,07$ и $p=1,0$).

Минимальная сатурация у включенных в исследование пациентов колебалась от 42% до 95% и в среднем составила 83,0 (8,5)%, при этом во 2-й группе данный показатель был ниже, чем в 4-й – 81,1 (9,3)% при (min – 42%, max – 91%) и 89,0 (5,0)% при (min – 78%, max – 95%) соответственно ($p=0,0002$). У лиц контрольной группы минимальная сатурация в среднем была выше, чем во 2-й и 4-й группах – 89,8 (3,4)% (min – 83%, max – 95%), ($p=0,00006$ и $p=1,0$) соответственно.

Показатели средней сатурации периферической крови у обследованных колебались от 78% до 97% и были в среднем 93,7 (3,6)%, при этом у больных 2-й

группы составили 92,0 (3,9)% при (min – 78%, max – 96%) и были статистически значимо ниже, чем в 4-й и контрольной группах – 95,6 (1,3)% при (min – 93%, max – 97%) и 96,0 (1,1)% при (min – 92%, max – 97%) соответственно ($p=0,0001$ и $p=0,0000001$). Показатель средней сатурации периферической крови у лиц контрольной группы был выше, чем в 4-й, но статистически не отличался ($p=1,0$).

Индекс десатурации по результатам наших исследований в общей выборке был в среднем 3,8 (8,3) (min – 0, max – 48,3), при этом у больных 2-й группы в среднем составил 5,8 (10,6) при (min – 0,0, max – 48,3) и был статистически значимо выше, чем в 4-й и контрольной группах – 1,2 (2,4) (min – 0,2, max – 9,7) и 1,3 (2,7) при (min – 0, max – 11,5) соответственно ($p=0,01$ и $p=0,01$). Показатель индекса десатурации у лиц контрольной группы был выше, чем в 4-й, но статистически не отличался ($p=1,0$).

Таким образом, проведенное комплексное исследование отражает снижение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация), что может влиять на метаболические процессы в коже, нарушать ее барьерно-защитные свойства и служить фоном активации ВПЧ низких степеней злокачественности, приводящих к развитию СК, что необходимо учитывать при ведении таких больных.

5.3. Клинико-эпидемиологические особенности СК у больных с онкопатологией кишечника

Из 388 лиц с СК в возрасте от 37 до 82 лет было 40 (10,3%) больных СК с онкопатологией кишечника (3-я группа), в т. ч. женщин 24 (60,0%), мужчин 16 (40,0%). Средний возраст больных СК с онкопатологией кишечника составил 65,6 (10,0) лет, при этом у мужчин 65,7 (11,4) лет, а у женщин лишь 65,5 (9,2) лет соответственно ($p=0,5$) (Таблица 5.33).

Среди больных СК с онкопатологией кишечника преобладали лица пожилого и старческого возраста – 27 (67,5%) и 6 (15,0%) больных соответственно. Показано, что среди больных онкопатологией кишечника преобладали женщины – 24 (60,0%) больных, мужчин было лишь 16 (40,0%)

больных. В молодом возрасте СК одинаково часто встречался как у женщин, так и у мужчин по 1 (50,0%) больному, среди лиц среднего возраста СК был у 3 (60,0%) женщин и лишь у 2 (40,0%) мужчин; среди больных пожилого возраста СК у женщин был в 1,7 раза чаще, чем у мужчин – у 26 (56,5%) и у 20 (43,5%) больных соответственно; в группе больных онкопатологией кишечника старше 75 лет СК был одинаково часто как у женщин, так и у мужчин – у 3 (50,0%) и у 3 (50,0%) больных соответственно (Таблица 5.34).

Таблица 5.33

**Средний возраст у больных СК с онкопатологией кишечника
(M; SD; Me; Min – Max)**

Мужчины	Женщины	Все больные
65,7 (7,4) Me=69,5 (37–82)	65,5 (9,2) Me=65,5 (39–80)	65,6 (13,9) Me=67 (37–82)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

Таблица 5.34

Возрастная характеристика онкологических больных с СК

Возрастная группа	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Всего (абс/%)
Мужчины, абс/%	1/50,0	2/40,0	10/37,0	3/50,0	16/40,0
Женщины, абс/%	1/50,0	3/60,0	17/63,0	3/50,0	24/60,0
Всего (абс/%)	2/5,0	5/12,5	27/67,5	6/15,0	40/100,0

При анализе структуры онкопатологии кишечника (Таблица 5.35) у больных с СК выявлено, что преобладали больные с опухолями прямой кишки – 20 (50,0%), причем среди мужчин таких больных было больше, чем среди женщин – 9 (56,3) и 11 (45,8) больных соответственно ($\varphi=0,65$, $p > 0,05$). Практически у каждого 5-го больного выявляли опухоли сигмовидной кишки – у 9 (22,5%), одинаково часто как среди мужчин, так и среди женщин – у 4 (25,0%) и у 5 (20,8%) больных соответственно ($\varphi=0,31$, $p > 0,01$). У 6 (15,0%) больных были опухоли нисходящей части ободочной кишки, при этом среди женщин таких

больных было больше, чем среди мужчин – 5 (20,8%) и 1 (6,2%) больных соответственно ($\varphi=1,37$, $p > 0,01$).

Таблица 5.35

Структура онкопатологии кишечника у больных с СК

Локализация / пол	Ca rectum	Ca colon descendens	Ca colon ascendens	Ca colon sigmoideum	Ca caecum	Всего абс/%
Мужчины, абс/%	9/56,3	1/6,2	2/12,5	4/25,0	–	16/40,0
Женщины, абс/%	11/45,8	5/20,8	1/4,2	5/20,8	2/8,4	24/60,0
Всего абс/%	20/50,0	6/15,0	3/7,5	9/22,5	2/5,0	40/100,0

Длительность существования онкологического процесса у больных СК с онкопатологией кишечника варьировала от 3 до 18 месяцев. В нашем исследовании преобладали больные с длительностью существования опухоли кишечника до 6 месяцев – 29 (72,5%) больных. Гендерных различий в длительности существования опухолей кишечника обнаружено не было (Таблица 5.36).

Таблица 5.36

Длительность существования опухолей кишечника у больных с СК

Длительность существования	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 3 месяцев	10/25,0	4/25,0	6/25,0
До 6 месяцев	19/49,5	7/43,8	12/50,0
До 12 месяцев	9/24,5	4/25,0	5/20,8
До 18 месяцев	2/5,0	1/6,2	1/4,2
Всего	40/100,0	16/100,0	24/100,0

Установлено, что основной удельный вес среди больных СК с онкопатологией кишечника составили лица с местнораспространенными формами опухолевого процесса – Т3–Т4, общий удельный вес которых составил – 25 (62,5%) больных. Обращало внимание, что локализованная форма опухолевого процесса была лишь у 1 (2,5%) больного (Таблица 5.37).

**Распределение больных раком согласно международной классификации
TNM 6-го издания**

Классификация TNM	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
T ₁ N ₀ M ₀	1/2,5	0/0	1/4,2
T ₃ N ₀ M ₀	12/30,0	6/37,5	6/25,0
T ₃ N ₁ M ₀	2/5,0	1/6,2	1/4,2
T ₄ N ₀ M ₀	17/42,5	5/31,4	12/50,0
T ₄ N ₀ M ₁	2/5	2/12,5	0/0
T ₄ N ₁ M ₀	5/12,5	1/6,2	4/16,6
T ₄ N ₂ M ₁	1/2,5	1/6,2	0/0

При анализе анамнеза установлено, что у большинства больных онкопатологией кишечника – у 22 (55,0%), дебют СК был в возрасте от 51 года до 60 лет. Средний возраст появления СК составил 52,2 (6,8) лет, при этом у женщин – 50,0 (4,0) лет, у мужчин – 55,6 (6,9) (p=0,0003).

В возрасте от 31 до 40 лет СК манифестировал лишь у 2 (5,0%) онкологических больных, при этом практически с одинаковой частотой, как у женщин, так и у мужчин – у 1 (4,2%) и у 1 (4,2%) больных соответственно. В возрасте от 41 до 50 лет первые очаги СК появились у 14 (35,0%) больных, в т.ч. у 12 (50,0%) женщин и лишь у 2 (12,5%) мужчин ($\varphi=2,63$, $p < 0,01$). На появление первых очагов СК в возрасте от 51 до 60 лет указали 22 (55,0%) больных, в т.ч. 11 (68,8%) мужчин и 11 (45,8%) женщин. Обратило внимание, что первые очаги СК крайне редко появлялись у больных в возрасте старше 60 лет – у 2 (5,0%) больных, только у мужчин (Таблица 5.38).

Толчкообразное течение (появление 5 и более очагов СК за короткий промежуток времени – не более 6 месяцев на фоне уже имеющих СК) наблюдали у 29 (72,5%) больных, в т.ч. у 18 (75,0%) женщин и 11 (68,8%) мужчин ($\varphi=0,43$, $p > 0,01$). Показано, что данное состояние в среднем за 2,1 (0,6) года предшествовало выявлению у пациента онкологии.

Возраст дебюта СК у онкологических больных

Возрастные группы	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 30 лет	–	–	–
31–40 лет	2/5,0	1/6,2	1/4,2
41–50 лет	14/35,0	2/12,5	12/50,0*
51–60 лет	22/55,0	11/68,8	11/45,8
Старше 60 лет	2/5,0	2/12,5	–
Всего, абс/%	40/100,0	16/40,0	24/60,0

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Длительность существования СК у больных с онкопатологией кишечника варьировала от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. В нашем исследовании преобладали больные с длительностью существования СК более 5 лет – 31 (77,5%), среди женщин таких больных было 19 (79,2%), а среди мужчин – 12 (75,0%). У 9 (22,5%) больных длительность существования очагов СК была от 1 до 5 лет – у каждого 4-го мужчины и каждой 5-й женщины – 4 (25,0%) и 5 (20,8%) больных соответственно (Таблица 5.39).

Таблица 5.39

Длительность существования СК у больных с онкопатологией кишечника

Длительность существования СК	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 1 года	–	–	–
От 1 до 5 лет	9/22,5	4/25,0	5/20,8
Больше 5 лет	31/77,5	12/75,0	19/79,2
Всего	40/100,0	16/100,0	24/100,0

На наличие СК у родственников 1-й и 2-й линии родства указали 22 (55,0%) больных с онкопатологией кишечника, среди них больше было мужчин, чем женщин – 9 (56,3%) и 13 (54,2%) больных соответственно. 18 (45,0%) больных либо отрицали наличие СК, либо затруднились ответить.

У подавляющего большинства больных с онкопатологией кишечника – у 39 (97,5%) очаги СК локализовались на коже живота, преимущественно средняя и нижняя его треть, спины преимущественно в нижней ее половине, а также боковых поверхностях туловища. Одинаково часто СК локализовались на коже головы/шеи и груди у 36 (90,0%) и у 35 (87,5%) больных соответственно, значительно реже СК локализовались на коже верхних и нижних конечностей у 6 (15,0%) и у 17 (42,5%) больных соответственно (Таблица 5.40).

Таблица 5.40

Доминирующая локализация СК по анатомическим зонам

Анатомическая зона	Мужчины, n=16, абс/%	Женщины, n=24, абс/%	Всего, n=40, абс/%
Голова/шея	14/87,5	22/83,3	36/82,5
Верхние конечности	3/18,8	6/25,0	9/22,5
Грудь	14/87,5	21/87,5	35/87,5
Живот	16/100,0	23/95,8	39/97,5
Спина	16/100,0	23/95,8	39/97,5
Боковые поверхности туловища	15/93,8	24/100,0	39/97,5
Нижние конечности	9/56,3	8/33,3	17/42,5

Установлено, что СК у всех больных с онкопатологией кишечника носил распространенный характер, поражая 4 и более анатомических зон (Таблица 5.41).

Общее количество очагов СК у больных с онкопатологией кишечника колебалось от 8 до 41 и среднем составило 19,1 (9,5), при этом у мужчин – от 8 до 41, в среднем 22,5 (11,3), а у женщин – от 8 до 35, в среднем 16,9 (7,5) очагов ($p=0,2$).

При анализе количества очагов СК в зависимости от анатомической зоны отмечено, что наибольшее количество очагов СК у больных с онкопатологией кишечника было на коже живота и колебалось от 3 до 12 и в среднем составило 5,8 (2,5), при этом у мужчин – от 3 до 12, в среднем – 6,8 (2,9), а у женщин – от 3 до 12, в среднем 5,1 (2,0) ($p=0,08$).

Количество пораженных СК анатомических зон

Количество пораженных анатомических зон	Мужчины, n=16, абс/%	Женщины, n=24, абс/%	Всего, n=40, абс/%
1	–	–	–
2	–	–	–
3	–	–	–
4	2/12,5	3/12,4	5/12,5
5	4/25,0	11/25,8	15/37,5
6	6/37,5	8/43,8	14/35,0
7	4/25,0	2/9,1	6/15,0

Количество очагов СК на коже боковых поверхностей туловища колебалось от 0 до 8 и в среднем составило 3,4 (1,7), при этом у мужчин – от 1 до 8, в среднем 3,8 (1,6), а у женщин – от 1 до 8, в среднем 3,1 (1,7) ($p=0,2$).

Количество очагов СК на коже спины колебалось от 1 до 6 и в среднем составило 3,3 (1,6), при этом у мужчин – от 1 до 6, в среднем 3,9 (1,8), а у женщин – от 1 до 6, в среднем 2,9 (1,4) ($p=0,07$).

Количество очагов СК на коже головы и шеи колебалось от 0 до 8 и в среднем составило 2,9 (2,2), при этом у мужчин – от 0 до 8, в среднем 3,5 (3,0), а у женщин – от 0 до 6, в среднем 2,4 (1,4) ($p=0,6$).

Количество очагов на коже груди колебалось от 0 до 8 и в среднем составило 2,8 (2,0), при этом у мужчин – от 0 до 8, в среднем 3,3 (2,2), а у женщин – от 0 до 6, в среднем 2,5 (1,8) ($p=0,3$).

Количество очагов СК на коже верхних конечностей колебалось от 0 до 2 и в среднем составило 0,5 (0,8), при этом у мужчин – от 0 до 2, в среднем 0,6 (0,9), а у женщин – от 0 до 2, в среднем 0,4 (0,8) ($p=0,7$).

Количество очагов СК на коже нижних конечностей колебалось от 0 до 2 и в среднем составило 0,5 (0,7), при этом у мужчин – от 0 до 2, в среднем 0,7 (0,7), а у женщин – от 0 до 2, в среднем 0,4 (0,7) ($p=0,2$).

Абсолютный риск выявления онкологии при локализации очагов СК на коже головы/шеи составил $10,5 \pm 1,7\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже головы/шеи составила $\phi=0,4$, $p > 0,05$, уменьшение абсолютного риска составило $1,8\%$, ОР выявления онкопатологии при данной локализации СК увеличивался в $0,8$ раза, ОШ выявления онкопатологии показывало, что риск больше в $1,24$ раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления онкологии при локализации очагов СК на коже верхних конечностей составил $6,7 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже верхних конечностей составила $\phi=2,03$, $p=0,02$, уменьшение абсолютного риска составило $6,1\%$, ОР выявления онкопатологии при данной локализации СК увеличивался в $1,9$ раза, ОШ выявления онкопатологии показывало, что риск больше в $0,49$ раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления онкологии при локализации очагов СК на коже груди составил $9,9 \pm 1,6\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже груди составила $\phi=0,95$, $p > 0,05$, уменьшение абсолютного риска составило $6,8\%$, ОР выявления онкопатологии при данной локализации СК увеличивался в $0,6$ раза, ОШ выявления онкопатологии показывало, что риск больше в $1,82$ раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления онкологии при локализации очагов СК на коже спины составил $11,3 \pm 1,7\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже спины составила $\phi=2,4$, $p < 0,01$, уменьшение абсолютного риска составило $9,1\%$, ОР выявления онкопатологии при данной локализации СК увеличивался в $0,2$ раза, ОШ выявления онкопатологии показывало, что риск больше в $5,5$ раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления онкологии при локализации очагов СК на коже живота составил $10,8 \pm 1,6\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже живота составила $\phi=1,42$, $p=0,07$, уменьшение абсолютного риска составило $7,1\%$, ОР выявления онкопатологии при данной локализации СК увеличивался в $0,3$ раза, ОШ выявления онкопатологии показывало, что риск больше в $3,15$ раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления онкологии при локализации очагов СК на коже боковых поверхностей туловища составил $13,7 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже боковых поверхностей туловища составила $\phi=4,48$, $p < 0,01$, уменьшение абсолютного риска составило $12,7\%$, ОР выявления онкопатологии при данной локализации СК увеличивался в $0,1$ раза, ОШ выявления онкопатологии показывало, что риск больше в $16,17$ раза при наличии очагов СК в данной локализации.

Абсолютный риск выявления онкологии при локализации очагов СК на коже нижних конечностей составил $15,9 \pm 3,5\%$. Значимость различия с группой больных без очагов СК на коже боковых поверхностей туловища составила $\phi=2,11$, $p=0,01$, уменьшение абсолютного риска составило $7,7\%$, ОР выявления онкопатологии при данной локализации СК увеличивался в $1,9$ раза, ОШ выявления онкопатологии показывало, что риск больше в $0,47$ раза при наличии очагов СК в данной локализации.

У 40 больных с онкопатологией кишечника было выявлено 765 очагов СК, большинство из которых были гиперкератотического типа – 413 (54,0%), папулезного типа – 327 (42,7%), а пятнистого типа – лишь 25 (3,3%) очагов (Рисунок 5.8).

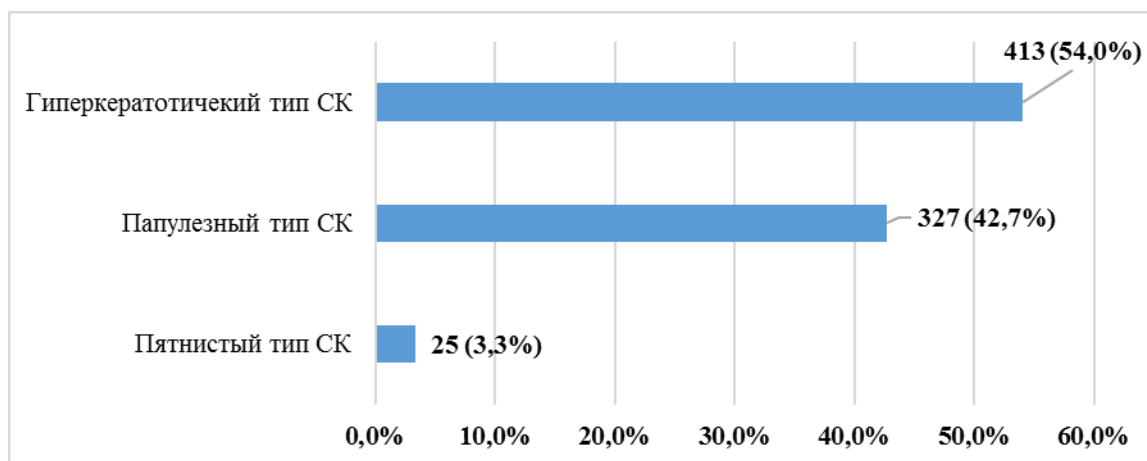


Рисунок 5.8. Клинические разновидности очагов СК у больных с онкопатологией кишечника

В соответствии с размерами очаги СК разделяли на мелкие (до $0,5$ см), средние (от $0,5$ до $1,0$ см), крупные (более 1 см).

При анализе количества больных в зависимости от размеров очагов СК установлено, что у всех больных с онкопатологией кишечника было сочетание средних и крупных очагов СК – у 40 (100,0%) больных (Рисунок 5.9).

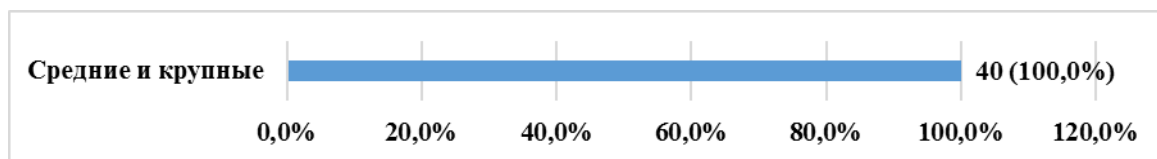


Рисунок 5.9. Количество больных с онкопатологией кишечника в зависимости от сочетания размеров СК

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК отмечено, что среднетяжёлое течение было у подавляющего большинства – у 31 (77,5%) больных, в т.ч. у 19 (79,2%) женщин и у 12 (75,0%) мужчин ($\varphi = 0,39$, $p > 0,01$) соответственно. Обращало внимание, что лёгкое течение было лишь у 9 (22,5%) больных, в т.ч. у 4 (25,0%) мужчин и лишь у 5 (20,8%) женщин (Таблица 5.42).

Таблица 5.42

Тяжесть течения СК у больных с онкопатологией кишечника

Тяжесть течения СК	Мужчины, n=16, абс/%	Женщины, n=24, абс/%	Всего, n=40, абс/%
Лёгкая	4/25,0	5/20,8	9/22,5
Среднетяжёлая	12/75,0	19/79,2	31/77,5
Тяжёлая	–	–	–

При анализе выраженности ДсП СК у больных с онкопатологией кишечника установлено, что средняя степень выраженности была у подавляющего большинства больных – у 38 (95,0%) больных, в т.ч. у 16 (100,0%) мужчин и у 22 (91,7%) женщин соответственно ($\varphi=1,81$ $p=0,03$). Лёгкая степень выраженности ДсП была лишь у 2 (5,0%) женщин (табл. 5.43).

При анализе показателей диагностических индексов (Таблица 5.44) установлено, что среднее значение ИТ СК у онкологических больных с СК составило 3,4 (0,7) балла, при min – 2,0 и max – 5,0, при этом среднее значение ИТ СК у женщин – 3,6 (0,7) балла, при min – 2,75 и max – 5,0, а у мужчин – 3,3 (0,7) балла, при min – 2,0 и max – 4,75 соответственно ($p=0,3$).

Степень выраженности ДсП СК у больных 3-й группы по значению ДсИ

Степень выраженности ДсП	Мужчины, n=16, абс/%	Женщины, n=24, абс/%	Всего, n=40, абс/%
Лёгкая	–	2/8,3	2/5,0
Средняя	16/100,0	22/91,7	38/95,0
Высокая	–	–	–

Среднее значение ДсИ СК у онкологических больных с СК составило 1,6 (0,2) балла, при min – 1,4 и max – 2,1, у мужчин – 1,7 (0,2) балла, при min – 1,5 и max – 2,1, у женщин – 1,6 (0,2) балла, при min – 1,4 и max – 2,1 соответственно (p=0,4).

Значение диагностических индексов у онкологических больных с СК (M; SD; Me; Min–Max)

Показатель	Мужчины	Женщины	Все больные
ИТ СК	3,3 (0,7) Me=3,3 (2,0–4,75)	3,6 (0,7) Me=3,4 (2,75–5,0)	3,4 (0,7) Me=3,3 (2,0–5,0)
ДсИ СК	1,7 (0,2) Me=1,5 (1,5–2,1)	1,6 (0,2) Me=1,5 (1,4–2,1)	1,6 (0,2) Me=1,6 (1,4–2,1)

Для дальнейшего анализа больные с онкопатологией кишечника были разделены на 2 группы: 3А группа – 12 (30,0%) больных онкопатологией кишечника с единичными очагами СК (до 10) и 3Б группа – 28 (70,0%) больных онкопатологией кишечника с множественными очагами СК (более 10).

При гендерном анализе групп выявлено, что в 3А группе преобладали женщины – 9 (75,0%) больных, а мужчин было лишь 3 (25,0%) больных. В 3Б группе, так же преобладали женщины – 15 (53,6%), мужчин было лишь 13 (46,4%) больных соответственно.

Средний возраст больных 3А группы был 56,5 (10,3) лет, а 3Б – 69,4 (7,1) лет соответственно (p=0,00004) (Таблица 5.45).

**Средний возраст у онкологических больных с СК
(M; SD; Me; Min–Max)**

3А группа	3Б группа	Все больные
56,5 (10,3) Me=60,0 (37–68)	69,4 (7,1) * Me=65,5 (49–82)	65,6 (10,0) Me=67,0 (37–82)

* - статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

При анализе длительности существования СК выявлено, что в 3Б группе у подавляющего большинства больных длительность существования СК превышала 5 лет – 25 (89,3%), а в 3А группе таких больных было лишь – 6 (50,0%) ($\varphi=2,62$, $p < 0,01$). Так же обращал на себя внимание тот факт, что среди больных 3А группы у 6 (50,0%) длительность существования СК была от 1 до 5 лет, в то время как в 3Б группе таких больных было лишь 3 (10,7%) ($\varphi=2,62$, $p < 0,01$) (Таблица 5.46).

Таблица 5.46

Давность существования очагов СК у онкологических больных

	До 1 года	От 1 до 5 лет	Больше 5 лет	Всего, абс/%
3А группа, абс/%	–	6/50,0*	6/50,0*	12/30,0
3Б группа, абс/%	–	3/10,7*	25/89,3*	28/70,0
Всего, абс/%	–	9/22,5	31/77,5	40/100,0

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

В среднем у больных 3А группы было 9,1 (0,9) очагов СК, при этом у женщин их было больше, чем у мужчин – 9,2 (0,9) и 8,7 (1,2) соответственно ($p=0,9$).

У больных 3Б группы в среднем очагов было 23,4 (8,1), при этом у мужчин их было больше, чем у женщин – 25,7 (10,0) и 21,5 (5,5) соответственно ($p=0,1$) (Таблица. 5.47).

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК в группах сравнения выявлено, что легкое течение было у 6 (50,0%) больных 3А группы и лишь у 3

(10,7%) больных 3Б группы. Среднетяжелое течение было у 25 (89,3%) больных 3Б группы и лишь у 6 (50,0%) больных 3А группы ($\varphi = 2,62$, $p < 0,01$) соответственно (Таблица 5.48).

Таблица 5.47

**Среднее количество очагов СК у больных с онкопатологией кишечника
(M; SD; Me; Min–Max)**

Группы сравнения	Мужчины	Женщины	Все больные
3А группа	8,7 (1,2) Me=8,0 (8–10)	9,2 (0,8) Me=9,0 (8–10)	9,1 (0,9) Me=9,0 (8–10)
3Б группа	25,7 (10,0) Me=21,0 (13–41)	21,5 (5,5) Me=20,0 (14–35)	23,4 (8,1) Me=21,0 (13–41)

Таблица 5.48

Тяжесть течения СК у онкологических больных в группах сравнения

Тяжесть течения СК	3А группа, n=12, abc/%	3Б группа, n=28, abc/%	Всего, n=40, abc/%
Лёгкая	6/50,0*	3/10,7	9/22,5
Среднетяжёлая	6/50,0*	25/89,3	31/77,5
Тяжёлая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе выраженности ДсП установлено, лёгкая степень их выраженности была у 1 (8,3%) больного 3А группы и у 1 (3,6%) больного 3Б группы. Средняя степень выраженности была у 27 (96,4%) больных 3Б группы и у 11 (91,6%) больных 3А группы (Таблица 5.49).

При анализе показателей клинических индексов установлено (Таблица 5.50), что среднее значение ИТ СК у больных 3Б группы составило 3,4 (0,7) балла, при min – 2,0 и max – 5,0, и у больных 3А группы – 3,4 (0,8) балла, при min – 2,75 и max – 4,75 ($p=0,5$).

Среднее значение ДсИ СК у больных 3Б группы составило 1,7 (0,2) балла, при min – 1,5 и max – 2,1, а у больных 3А группы лишь – 1,6 (0,1) балла, при min –

1,4 и max – 1,7 (p=0,04).

Таблица 5.49

**Степень выраженности ДсП СК больных с онкопатологией кишечника
в группах сравнения по значению ДсИ**

Степень выраженности ДсП	3А группа, n=12, abc/%	3Б группа, n=28, abc/%	Всего, n=40, abc/%
Лёгкая	1/8,3	1/3,6	2/5,0
Средняя	11/91,6	27/96,4	38/95,0
Высокая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Таблица 5.50

**Значение диагностических индексов у онкологических больных с СК
(M; SD; Me; Min–Max)**

Показатель	3А группа	3Б группа	Все больные
ИТ СК	3,4 (1,0) Me=3,25 (2,75–4,75)	3,4 (0,8) Me=3,25 (2,0–5,0)	3,4 (0,7) Me=3,3 (2,0–5,0)
ДсИ СК	1,6 (0,1)* Me=1,6 (1,4–1,7)	1,7 (0,2)* Me=1,7 (1,5–2,1)	1,6 (0,2) Me=1,6 (1,4–2,1)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

Таким образом, проведенный анализ выявил различия в особенностях клиники и течения СК у больных с онкопатологией кишечника среди мужчин и женщин в 2 группах сравнения. Показано, что толчкообразное появление СК в среднем наблюдалось за 2,1 (0,6) года до выявления у пациента онкологии. Обращало внимание, что практически у всех – у 39 (97,5%) больных с онкопатологией кишечника очаги СК локализовались на коже живота, преимущественно средняя и нижняя его треть, спины преимущественно в нижней ее половине, а также боковых поверхностях туловища. Выявлено, что СК у всех больных с онкопатологией кишечника носил распространенный характер, поражая 4 и более анатомических зоны, при этом очаги СК были либо средних, либо крупных размеров.

5.4. Клинико-эпидемиологические особенности СК у больных без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии

Из 388 лиц с СК в возрасте от 26 до 86 лет было 160 (41,2%) больных СК, без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа), в т. ч. женщин 103 (62,4%), мужчин 57 (37,6%). Средний возраст больных составил 58,9 (11,2) лет, при этом у женщин 59,3 (10,6), а у мужчин лишь 58,1 (12,3) соответственно ($p=0,4$) (Таблица 5.51).

Таблица 5.51

Средний возраст у больных с СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (M; SD; Me; Min–Max)

Мужчины	Женщины	Все больные
58,1 (12,3)	59,4 (5,7)	58,9 (11,2)
Me=58	Me=60	Me=59
(34–86)	(31–82)	(31–86)

Среди больных с СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии преобладали лица среднего и пожилого возраста – 68 (42,5%) и 66 (41,3%) соответственно. Особый интерес представил тот факт, что среди больных 4-й группы в группах молодого и старческого возраста СК чаще встречался у мужчин, чем у женщин. Так, в молодом возрасте СК был у 8 (53,3%) мужчин и лишь у 7 (46,7%) женщин, среди лиц старческого возраста СК был у 6 (54,5%) мужчин и лишь у 5 (45,5%) женщин соответственно. Среди больных среднего и пожилого возраста преобладали женщины, так среди больных среднего возраста СК был у 44 (64,7%) женщин и лишь у 24 (35,3%) мужчин; среди больных пожилого возраста – в 2,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин: у 47 (71,2%) и у 19 (28,8%) соответственно (Таблица 5.52).

При анализе анамнеза установлено, что у большей части больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии – у 85 (53,1%) дебют СК был в возрасте от 41 года до 50 лет. Средний возраст появления СК составил 49,1 (5,4) лет, при этом у женщин – 48,2 (4,4) лет, а у мужчин – 50,6 (6,5) ($p=0,0002$).

**Возрастная характеристика дерматологических больных СК без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии**

Возрастная группа	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Всего, абс/%
Мужчины, абс/%	8/53,3	24/35,3	19/28,8	6/54,5	57/35,6
Женщины, абс/%	7/46,7	44/64,7	47/71,2	5/45,5	103/64,4
Всего абс/%	15/9,4	68/42,5	66/41,3	11/6,9	160/100,0

В возрасте от 31 до 40 лет СК манифестировал лишь у 10 (12,6%) больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии, при этом практически с одинаковой частотой, как у женщин, так и у мужчин – у 7 (6,8%) и у 3 (5,3%) больных соответственно. В возрасте от 41 до 50 лет первые очаги СК появились у 85 (53,1%), в т.ч. у 63 (61,2%) женщин и лишь у 22 (38,6%) мужчин ($\varphi=2,76$, $p < 0,01$). На появление первых очагов в возрасте от 51 до 60 лет указали 65 (40,6%) больных, в т.ч. 32 (56,1%) мужчины и лишь 33 (32,0%) женщины ($\varphi=2,97$, $p < 0,01$). Обратило внимание, что ни у одного больного первые очаги СК не появлялись как в возрасте до 30 лет, так и в возрасте старше 60 лет (Таблица 5.53).

Таблица 5.53

**Возраст дебюта СК у больных без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии**

Возрастные группы	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 30 лет	–	–	–
31–40 лет	10/6,3	3/5,3	7/6,8
41–50 лет	85/53,1*	22/38,6*	63/61,2*
51–60 лет	65/40,6*	32/56,1*	33/32,0*
Старше 60 лет	–	–	–
Всего, абс/%	160/100,0	57/35,6	103/64,4

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Длительность существования СК у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии варьировала от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. В нашем исследовании преобладали больные с длительностью существования СК более 5 лет – 89 (55,6%), среди женщин таких больных было 63 (61,2%), а среди мужчин – лишь 26 (45,6%) ($\varphi=1,9$, $p=0,02$). У 45 (28,1%) больных длительность существования очагов СК была от 1 до 5 лет – у каждой 3-й женщины и каждого 4-го мужчины – 31 (30,1%) и 14 (24,6%) больных соответственно ($\varphi=1,53$, $p=0,06$). Лишь у 26 (16,3%) больных длительность существования очагов СК не превышала 1 года, в т.ч. у каждого 3-го мужчины – у 17 (29,8%) и практически у каждой 10-й женщины – у 9 (8,7%) больных, что статистически значимо отличало их по данному признаку ($\varphi=3,36$, $p<0,01$) (Таблица 5.54).

Таблица 5.54

**Длительность существования СК у больных без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии**

Длительность существования СК	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 1 года	26/16,3	17/29,8*	9/8,7*
От 1 до 5 лет	45/28,1	14/24,6	31/30,1
Больше 5 лет	89/55,6	26/45,6*	63/61,2*
Всего	160/100,0	57/100	103/100

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

На наличие СК у родственников 1-й и 2-й линии родства указали 84 (52,5%) больных с СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии, среди них в 2 раза больше женщин, чем мужчин – 58 (69%) и 26 (31%) больных соответственно. 76 (47,5%) больных либо отрицали наличие СК у родственников, либо затруднялись ответить.

У больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии преобладающей локализацией очагов СК были живот – у 154 (96,3%), грудь – у 149 (93,1%), и область головы/шеи – у 144 (90,0%), практически одинаково часто область спины и боковых поверхностей туловища – 134 (83,8%) и 120 (75,0%),

значительно реже были поражения верхних и нижних конечностей – 57 (35,6%) и у 31 (19,4%) больных соответственно.

Обращало внимание, что у больных женщин СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии очаги СК чаще, чем у мужчин, локализовались на коже груди – у 100 (97,1%) и у 49 (86,0%) соответственно ($\phi=2,57$, $p < 0,01$), а у мужчин чаще на коже боковых поверхностей туловища – у 48 (84,2%) и у 72 (69,9%) соответственно ($\phi=2,08$, $p=0,01$) (Таблица 5.55).

Таблица 5.55

Доминирующая локализация СК по анатомическим зонам

Анатомическая зона	Мужчины, n=57, абс/%	Женщины, n=103, абс/%	Всего, n=160, абс/%
Голова/шея	50/87,7	94/91,3	144/90,0
Верхние конечности	19/33,3	38/36,9	57/35,6
Грудь	49/86,0	100/97,1*	149/93,1
Живот	55/96,5	99/96,1	154/96,3
Спина	47/82,5	87/84,5	134/83,8
Боковые поверхности туловища	48/84,2	72/69,9*	120/75,0
Нижние конечности	9/15,8	22/21,4	31/19,4

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Установлено, что у большинства больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии СК носил распространенный характер, поражая 4 и более анатомических зоны – у 134 (83,8%) больных, в т.ч. у 88 (85,4%) женщин и у 46 (80,7%) мужчин. Обращало на себя внимание отсутствие больных с поражением СК только 1 анатомической зоны (Таблица 5.56).

Общее количество очагов СК у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа) колебалось от 3 до 31 и среднем составило 12,8 (6,8), при этом у женщин – от 3 до 31, в среднем 13,4 (7,2), а у мужчин – от 3 до 30, в среднем 11,8 (5,9) очагов ($p=0,2$).

Количество пораженных СК анатомических зон

Количество пораженных анатомических зон	Мужчины, n=57 абс/%	Женщины, n=103 абс/%	Всего, n=160 абс/%
1	–	–	–
2	1/1,8	5/4,8	6/3,8
3	10/17,5	10/9,7	20/12,5
4	6/10,5	14/13,6	20/12,5
5	21/36,8	36/35,0	57/35,6
6	17/29,8	30/29,1	47/29,4
7	2/3,6	8/7,8	10/6,2

При анализе количества очагов СК в зависимости от анатомической зоны, отмечено, что наибольшее количество очагов СК у больных 4-й группы было на коже живота колебалось от 0 до 6 и в среднем составило 2,7 (1,4), при этом у женщин – от 0 до 6, в среднем 2,8 (3,0), а у мужчин – от 0 до 5, в среднем – 2,5 (2,0) ($p=0,3$).

Количество очагов СК на коже боковых поверхностях туловища колебалось от 0 до 9 и в среднем составило 2,6 (2,3), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 2,7 (2,0), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем 2,4 (2,0) ($p=1,0$).

Количество очагов на коже груди колебалось от 0 до 6 и в среднем составило 2,5 (1,3), при этом у женщин – от 0 до 6, в среднем 2,6 (3,0), а у мужчин – от 0 до 5, в среднем 2,3 (2) ($p=0,2$).

Количество очагов СК на коже головы и шеи колебалось от 0 до 8 и в среднем составило 2,2 (1,5), при этом у женщин – от 0 до 7, в среднем 2,2 (2,0), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем 2,1 (2,0) ($p=0,4$).

Количество очагов СК на коже спины колебалось от 0 до 8 и в среднем составило 2,1 (1,5), при этом у женщин – от 0 до 6, в среднем 2,3 (2,0), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем 1,8 (2,0) ($p=0,03$).

Количество очагов СК на коже верхних конечностей колебалось от 0 до 4 и в среднем составило 0,5 (0,8), при этом у женщин – от 0 до 4, в среднем 0,5 (0,0), а у мужчин – от 0 до 3, в среднем 0,4 (0,0) ($p=0,6$).

Количество очагов СК на коже нижних конечностей колебалось от 0 до 2 и среднем составило 0,2 (0,5), при этом у женщин – от 0 до 2, в среднем 0,3 (0,0), а у мужчин – от 0 до 2, в среднем 0,2 (0,0) ($p=0,4$).

У 160 больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии было выявлено 2055 очагов СК, большинство из которых были папулезного типа – 979 (47,6%), гиперкератотического типа – 911 (44,3%), а пятнистого типа – лишь у 165 (8,1%) очагов (Рисунок 5.10).

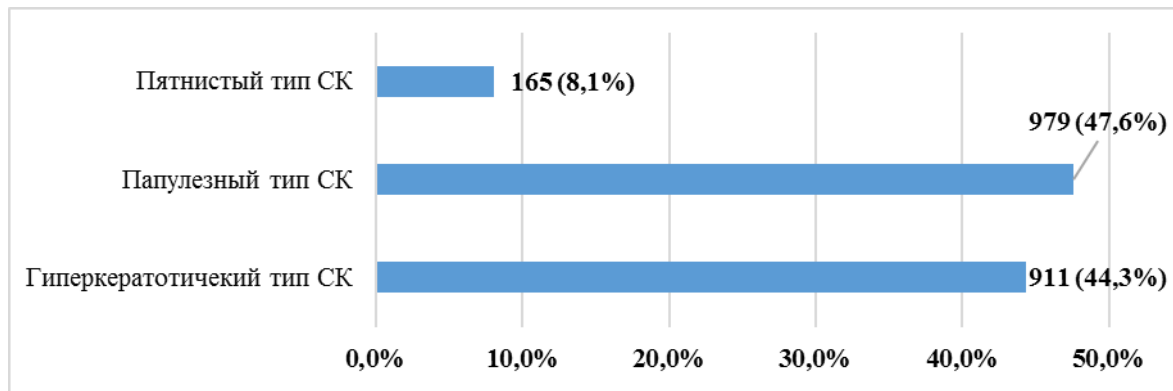


Рисунок 5.10. Клинические разновидности очагов СК у больных без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии

В соответствии с размерами очаги СК разделяли на мелкие (до 0,5 см), средние (от 0,5 до 1,0 см), крупные (более 1 см).

При анализе количества больных в зависимости от размеров очагов СК установлено, что практически одинаково часто у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии выявляли сочетание средних и мелких, а также средних и крупных очагов СК – у 62 (38,7%) и у 61 (38,1%) больных соответственно. Очаги СК только средних размеров были у 28 (17,5%) больных, только мелких размеров у 7 (4,4%) больных, а сочетание мелких, средних и крупных очагов СК было лишь у 2 (1,3%) больных соответственно. Примечательно, что ни у одного из 160 обследованных больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии не было исключительно крупных (Рисунок 5.11).

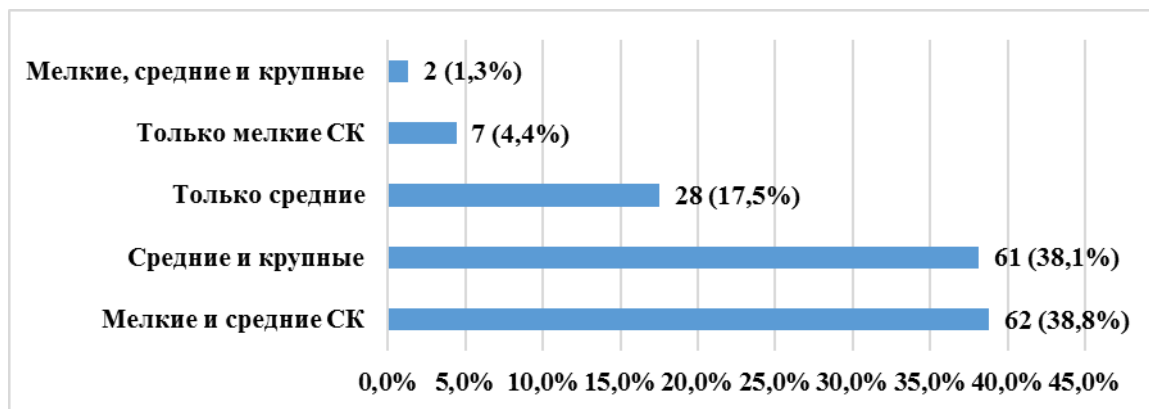


Рисунок 5.11. Количество больных без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии в зависимости от сочетания размеров СК

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК отмечено, что лёгкое течение было у 49 (30,6%) больных, в т.ч. у 28 (49,1%) мужчин и лишь у 21 (20,4%) женщин. Среднетяжёлое течение было у 111 (69,4%), в т.ч. у 82 (79,6%) женщин и лишь у 29 (50,9%) мужчин ($\varphi=3,73$, $p < 0,01$) соответственно. Обращало на себя внимание, что среди больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии не было лиц с тяжёлым течением СК (Таблица 5.57).

Таблица 5.57

Тяжесть течения СК у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии

Тяжесть течения	Мужчины, n=57, абс/%	Женщины, n=103, абс/%	Всего, n=160, абс/%
Лёгкая	28/49,1	21/20,4*	49/30,6
Среднетяжёлая	29/50,9	82/79,6*	111/69,4
Тяжёлая	—	—	—

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе выраженности ДсП у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии установлено, лёгкая степень выраженности ДсП была у 64 (40,0%) больных, в т.ч. у 30 (52,6%) мужчин и лишь у 34 (33,0%) женщин. Средняя степень выраженности была у 96 (60,0%) больных, в т.ч. у 69 (67,0%) женщин и лишь у 27 (47,4%) мужчин соответственно ($\varphi = 2,42$, $p < 0,01$). Обращало на себя внимание, что среди больных СК без ХОБЛ,

дерматологической и онкологической патологии не было лиц с высокой степенью выраженности ДсП СК (Таблица 5.58).

Таблица 5.58

Степень выраженности ДсП у больных с СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии по значению ДсИ

Степень выраженности ДсП	Мужчины, n=57, абс/%	Женщины, n=103, абс/%	Всего, n=160, абс/%
Легкая	30/52,6	34/33,0*	64/40,0
Средняя	27/47,4	69/67,0*	96/60,0
Высокая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе показателей диагностических индексов (Таблица 5.59) установлено, что среднее значение ИТ СК у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии составило 3,5 (0,6) балла, при $\min - 2,0$ и $\max - 5,0$, при этом среднее значение ИТ СК у женщин – 3,6 (0,6), при $\min - 2,25$ и $\max - 5,0$, а у мужчин – 3,3 (0,6), при $\min - 2,0$ и $\max - 4,75$ соответственно ($p=0,006$).

Таблица 5.59

Значение диагностических индексов у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (M; SD; Me; Min–Max)

Показатель	Мужчины	Женщины	Все больные
ИТ СК	3,3 (0,6) Me=3,3 (2,0–4,75)	3,6 (0,6) * Me=3,4 (2,25–5,0)	3,5 (0,6) Me=3,5 (2,0–5,0)
ДсИ СК	1,5 (0,2) Me=1,6 (1,2–1,8)	1,5 (0,2) Me=1,6 (1,2–1,7)	1,5 (0,1) Me=1,6 (1,2–1,8)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

Среднее значение ДсИ СК у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии составило 1,5 (0,2) балла, при $\min - 1,2$ и $\max - 1,8$, при этом среднее значение ДсИ СК у женщин – 1,5 (0,2), при $\min - 1,2$ и $\max - 1,7$,

а у мужчин – 1,5 (0,2), при min – 1,2 и max – 1,8 соответственно ($p=0,5$).

Для дальнейшего анализа больные СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии были разделены на группы сравнения: 4А группа – больные с единичными очагами СК (до 10) – 65 (40,6%) и 4Б группа – больные с множественными очагами СК (более 10) – 95 (59,4%)

При гендерном анализе групп выявлено, что в 4А группе незначительно преобладали женщины – 35 (53,8%) больных, а мужчин было лишь 30 (46,2%) больных. В 4Б группе, в 2 раза больше было женщин, чем мужчин – 57 (71,6%) и 27 (28,4%) больных соответственно. Средний возраст больных 4А группы был 51,3 (8,8) года, а в 4Б – 61,4 (9,6) лет соответственно ($p < 0,0001$) (Таблица 5.60).

Таблица 5.60

**Средний возраст у больных СК без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии
(M; SD; Me; Min–Max)**

4А группа	4Б группа	Все больные
51,3 (8,8) Me=50,0 (31–71)	64,1 (9,6) * Me=64,0 (45–86)	58,9 (11,2) Me=59,0 (31–86)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

При анализе длительности существования СК выявлено, что у 89 (55,6%) больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии, очаги СК появились более 5 лет назад, при этом в 4Б группе таких больных было в 5 раз больше – 79 (83,2%), чем в 4А – 10 (15,3%) больных ($\varphi=9,25$, $p < 0,01$). Также обращал на себя внимание тот факт, что среди больных 4А группы у 30 (46,2%) длительность существования СК была от 1 до 5 лет, в то время как в 4Б группе таких больных было лишь 15 (15,8%) ($\varphi=4,2$, $p < 0,01$). Примерно у каждого 3-го больного 4А группы длительность существования СК не превышала 1 год – у 25 (38,5%) больных, при этом в 4Б группе – лишь у 1 (1,0%) больного ($\varphi = 7,03$, $p < 0,01$) (Таблица 5.61).

**Давность существования очагов СК у больных без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии**

	До 1 года	От 1 до 5 лет	Больше 5 лет	Всего, абс/%
4А группа, абс/%	25/24,6*	30/39,1*	10/36,3*	69/48,3
4Б группа, абс/%	1/4,1*	15/23*	79/73*	74/52,7
Всего, абс/%	26/14	45/30,8	89/55,2	160/100

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

На наличие СК у родственников 1-го и 2-го поколения указали 84 (52,5%) больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии, при этом в группе 4Б группе таких больных было больше – 58 (61,1%), чем в 4А группе – 26 (45,6%) больных соответственно ($\phi = 2,64$, $p < 0,01$).

В среднем у больных 4А группы было 6,7 (2,1) очагов СК, при этом у мужчин их было больше, чем у женщин – 7,3 (1,9) и 6,1 (2,1) очагов соответственно ($p=0,02$).

У больных 4Б группы в среднем было 17,1 (5,5) очагов СК, при этом у женщин их было больше, чем у мужчин – 17,2 (5,8) и 16,7 (4,8) очагов СК соответственно ($p=0,9$) (Таблица 5.62).

Таблица 5.62

**Среднее количество очагов СК у больных без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии
(M; SD; Me; Min–Max)**

	Мужчины	Женщины	Все больные
4А группа	7,3 (1,9) * Me = 8,0 (3 – 10)	6,1 (2,1)* Me = 5,0 (3 – 10)	6,7 (2,1) Me = 7,0 (3 – 10)
4Б группа	16,7 (4,8) Me = 15,0 (11 – 30)	17,2 (5,8) Me = 15,0 (11 – 31)	17,1 (5,5) Me = 15,0 (11 – 31)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК в группах сравнения выявлено, что лёгкое течение было у 29 (44,6%) больных 4А группы и лишь у 20 (21,1%) больных 4Б группы. Среднетяжёлое течение было у 75 (78,9%) больных 4Б группы и лишь у 36 (54,4%) больных 4А группы ($\phi = 3,17$, $p < 0,01$) соответственно (Таблица 5.63).

Таблица 5.63

**Тяжесть течения СК в группах сравнения у больных без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии**

Тяжесть течения СК	4А группа, n=65, абс/%	4Б группа, n=95, абс/%	Всего, n=160, абс/%
Лёгкая	29/44,6	20/21,1*	49/30,6
Среднетяжёлая	39/55,4	69/78,9*	111/69,4
Тяжёлая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе выраженности ДсП установлено, лёгкая степень их выраженности была у 37 (56,9%) больных 4А группы и лишь у 27 (28,4%) больных 4Б группы. Средняя степень выраженности была у 68 (71,6%) больных 4Б группы и лишь у 28 (41,1%) больных 4А группы соответственно ($\phi = 3,64$, $p < 0,01$) (Таблица 5.64).

Таблица 5.64

**Степень выраженности ДсП в группах сравнения у больных СК без
ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии по значению ДсИ**

Степень выраженности ДсП	4А группа, n=65, абс/%	4Б группа, n=95, абс/%	Всего, n=160, абс/%
Лёгкая	37/56,9	27/28,4*	64/41,3
Средняя	28/41,1	68/71,6*	96/58,7
Высокая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе показателей клинических индексов установлено (Таблица 5.65), что среднее значение ИТ СК у больных СК без ХОБЛ,

дерматологической и онкологической патологии составило 3,5 (0,6) балла, при min – 2,0 и max – 5,0, при этом средние значение ИТ СК у больных 4Б группы – 3,6 (0,6) балла, при min – 2,25 и max – 5,0, а у больных 4А группы лишь – 3,3 (0,7) балла, при min – 2,0 и max – 4,75 соответственно ($p=0,004$).

Среднее значение ДсИ СК у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии составило 1,5 (0,1) балла, при min – 1,2 и max – 1,8, при этом средние значение ДсИ СК у больных 4Б группы – 1,6 (0,1) балла, при min – 1,2 и max – 1,7, а у больных 4А группы лишь – 1,4 (0,2) балла, при min – 1,2 и max – 1,8 соответственно ($p=,00001$).

Таблица 5.65

**Значение диагностических индексов у больных СК без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии (M; SD; Me; Min–Max)**

Показатель	4А группа	4Б группа	Все больные
ИТ СК	3,3 (0,7) * Me=3,5 (2,0–4,75)	3,6 (0,6) * M =3,8 (2,25–5,0)	3,5 (0,6) Me=3,5 (2,0–5,0)
ДсИ СК	1,4 (0,2)* Me=1,4 (1,2–1,8)	1,6 (0,1)* Me=1,6 (1,2–1,7)	1,5 (0,1) Me=1,6 (1,2–1,8)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

Таким образом, проведенный анализ выявил различия в особенностях клиники и течения СК в 2 группах сравнения среди мужчин и женщин. Показано, что у больных 4-й группы с множественными очагами СК наблюдалось более тяжелое течение дерматоза с большей выраженностью ДсП.

**5.5. Клинико-эпидемиологические особенности СК у больных с
метаболическими нарушениями**

Для выявления МН у больных СК изучали нарушения метаболического ответа, определяли значения показателей глюкозы, инсулина и индекса НОМА - IR. Выявлено, что средние показатели глюкозы у дерматологических больных с СК составили 6,1 (0,6) ммоль/л, при min – 4,8 ммоль/л и max – 7,2 ммоль/л, при

этом у женщин – 6,3 (0,5) ммоль/л, при min –5,2 ммоль/л и max – 7,2 ммоль/л, а у мужчин – 5,8 (0,5) ммоль/л, при min – 4,8 ммоль/л и max – 6,9 ммоль/л соответственно (p=0,00001). Средняя концентрация инсулина у дерматологических больных с СК составила 11,3 (2,7) мкЕд/мл, при min – 8,1 мкЕд/мл и max – 31,7 мкЕд/мл, при этом у женщин – 11,7 (3,2) мкЕд/мл, при min –8,5 мкЕд/мл и max – 31,7 мкЕд/мл, а у мужчин – 10,4 (1,5) мкЕд/мл, при min – 8,1 мкЕд/мл и max – 16,2 мкЕд/мл соответственно (p=0,0007). Среднее значение индекса НОМА-IR у дерматологических больных с СК составило 3,1 (0,9), при min – 1,8 и max – 9,0, при этом у женщин – 3,3 (1,0), при min –1,9 и max – 9, а у мужчин – 2,7 (0,6), при min – 1,8 и max – 4,7 соответственно (p=0,000004) (Таблица 5.66).

Таблица 5.66

**Показатели углеводного обмена у дерматологических больных с СК
(M; SD; Me; Min–Max)**

Показатель	Мужчины	Женщины	Все больные
Глюкоза	5,8 (2,8)* Me=5,9 (4,8–6,9)	6,3 (0,5) * Me=6,4 (5,2–7,2)	6,1 (0,6) Me=6,2 (4,8–7,2)
Инсулин	10,4 (1,5)* Me=10,9 (8,1–16,2)	11,7 (3,2) * Me=11,2 (8,5–31,7)	11,3 (2,7) Me=10,9 (8,1–31,7)
индекс НОМА-IR	2,7 (0,6)* Me=2,8 (1,8–4,7)	3,3 (1,0) * Me=3,2 (1,9–9)	3,1 (0,9) Me=3,0 (1,8–9)

* – статистически значимые отличия между группами p< 0,05)

При анализе показателей МН у дерматологических больных в зависимости от количества очагов СК установлено, что средние показатели глюкозы у больных с множественными очагами СК составили 6,5 (0,4) ммоль/л, при min –5,2 ммоль/л и max – 7,2 ммоль/л, а у больных с единичными лишь – 5,7 (0,5) ммоль/л, при min – 4,8 ммоль/л и max – 6,7 ммоль/л соответственно (p<0,001). Выявлено, что средняя концентрация инсулина у больных с множественными очагами СК составила 12,4 (3,3) мкЕд/мл, при min –8,5 мкЕд/мл и max – 31,7 мкЕд/мл, а у больных с единичными лишь 10,0 (1) мкЕд/мл, при min – 8,1 мкЕд/мл и max – 12,4

мкЕд/мл соответственно ($p < 0,001$). Средние значение индекса НОМА-IR у больных с множественными очагами СК составило 3,6 (1,0), при min – 1,9 и max – 9, а у больных с единичными лишь – 2,6 (0,4), при min – 1,8 и max – 3,6 соответственно ($p < 0,001$) (Таблица 5.67).

Таблица 5.67

**Показатели углеводного обмена у дерматологических больных с СК
(M; SD; Me; Min–Max)**

Показатель	Ед. СК	Мж. СК	Все больные
Глюкоза	5,7 (0,4) * Me=5,7 (4,8–6,7)	6,5 (0,4) * Me=6,5 (5,2–7,2)	6,1 (0,6) Me=6,2 (4,8–7,2)
Инсулин	10,0 (1) * Me=10,0 (8,1–12,4)	12,4 (3,3) * Me=11,5 (8,5–31,7)	11,3 (2,7) Me=10,9 (8,1–31,7)
индекс НОМА-IR	2,6 (0,4) * Me=2,6 (1,8–3,6)	3,6 (1,0) * Me=3,3 (1,9–9)	3,1 (0,9) Me=3,0 (1,8–9)

*– статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

МН были выявлены у 81 (56,6%) дерматологических больных с СК, обращало на себя внимание, что среди женщин таких больных было больше, чем среди мужчин 61 (68,5%) и 20 (37%) соответственно ($\varphi = 3,72$, $p < 0,01$). В дальнейшем у 29 (35,8%) больных был установлен СД 2-го типа, в т.ч. у 25 (28,1%) женщин и лишь у 4 (7,4%) мужчин соответственно ($\varphi = 3,28$, $p < 0,01$). Обращало внимание, что больных с МН было значительно больше среди больных с множественными очагами СК, чем среди больных с единичными 64 (86,5%) и 17 (24,6%) больных соответственно ($\varphi = 8,07$, $p < 0,01$). В дальнейшем СД 2-го типа был установлен у 27 (36,5%) больных с множественными очагами СК и лишь у 2 (2,9%) больных с единичными СК ($\varphi = 5,71$, $p < 0,01$).

При анализе показателей МН у больных ХОБЛ с СК (Таблица 5.68) выявлено, что средние показатели глюкозы составили 5,9 (0,9) ммоль/л, при min – 5,0 ммоль/л и max – 9,4 ммоль/л, при этом у женщин – 5,7 (0,8) ммоль/л, при min – 5,0 ммоль/л и max – 7,2 ммоль/л, а у мужчин – 6,0 (0,9) ммоль/л, при min –

5,0 ммоль/л и тах – 9,4 ммоль/л соответственно ($p=0,4$). Средняя концентрация инсулина у больных ХОБЛ с СК составила 10,2 (1,2) мкЕд/мл, при min – 8,3 мкЕд/мл и тах – 12,5 мкЕд/мл, при этом у женщин – 10,0 (1,0) мкЕд/мл, при min – 8,5 мкЕд/мл и тах – 11,4 мкЕд/мл, а у мужчин – 10,3 (1,2) мкЕд/мл, при min – 8,3 мкЕд/мл и тах – 12,5 мкЕд/мл соответственно ($p=0,5$). Среднее значение индекса НОМА-IR у больных ХОБЛ с СК составило 2,7 (0,7), при min – 1,9 и тах – 5,2, при этом у женщин – 2,5 (0,6), при min – 2,0 и тах – 3,65, а у мужчин – 2,8 (0,7), при min – 1,9 и тах – 5,2 соответственно ($p=0,5$).

Таблица 5.68

**Показатели углеводного обмена у больных ХОБЛ с СК
(M; SD; Me; Min–Max)**

Показатель	Мужчины	Женщины	Все больные
Глюкоза	6,0 (0,9) Me=5,9 (5,0–9,4)	5,7 (0,8) Me=5,3 (5,0–7,2)	5,9 (0,6) Me=5,2 (5,0–9,4)
Инсулин	10,3 (1,2) Me=10,2 (8,3–12,5)	10,0 (1,0) Me=10 (8,5–11,4)	10,2 (1,2) Me=10,2 (8,3–12,5)
индекс НОМА-IR	2,8 (0,7) Me=2,4 (1,9–5,2)	2,5 (0,6) Me=2,3 (2,0–3,65)	2,7 (0,7) Me=2,4 (1,9–5,2)

При анализе показателей МН у больных ХОБЛ в зависимости от количества очагов СК установлено (Таблица 5.69), что средние показатели глюкозы у больных с множественными очагами СК составили 6,3 (1,0) ммоль/л, при min – 5,1 ммоль/л и тах – 9,4 ммоль/л, а у больных с единичными лишь – 5,3 (0,2) ммоль/л, при min – 5,0 ммоль/л и тах – 6,0 ммоль/л соответственно ($p=0,0001$). Средняя концентрация инсулина у больных с множественными очагами СК составила 10,7 (1,2) мкЕд/мл, при min – 8,5 мкЕд/мл и тах – 31,7 мкЕд/мл, а у больных единичными лишь – 9,4 (0,7) мкЕд/мл, при min – 8,3 мкЕд/мл и тах – 10,5 мкЕд/мл соответственно ($p=0,0001$). Средние значения индекса НОМА-IR у больных с множественными очагами СК составило 3,0 (0,7), при min – 2,0 и тах – 5,2, а у больных с единичными лишь – 2,2 (0,2), при min – 1,9 и тах – 2,4

соответственно ($p=0,00002$).

Таблица 5.69

**Показатели углеводного обмена у больных ХОБЛ с СК
(M; SD; Me; Min–Max)**

Показатель	Ед. СК	Мж. СК	Все больные
Глюкоза	5,3 (0,2) Me=5,2 (5,0–6,0)	6,3 (1,0) * Me=6,1 (5,1–9,4)	5,9 (0,9) Me=5,5 (5,0–9,4)
Инсулин	9,4 (0,7) Me=9,3 (8,3–10,5)	10,7 (1,2) * Me=11 (8,5–31,7)	10,2 (1,2) Me=10,2 (8,3–31,7)
индекс НОМА-IR	2,2 (0,2) Me=2,2 (1,9–2,4)	3,0 (0,7) * Me=3,1 (2,0–5,2)	2,7 (0,7) Me=2,4 (1,9–5,2)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

МН были выявлены у 16 (35,6%) больных ХОБЛ с СК, обращало на себя внимание, что среди мужчин таких больных было больше, чем среди женщин 14 (37,8%) и 2 (25%) соответственно. В дальнейшем у 5 (31,3%) больных был установлен СД 2-го типа, в т.ч. у 2 (25%) женщин и лишь у 3 (8,1%) мужчин соответственно. Обращало внимание, что больные с МН были только среди лиц с множественными очагами СК, из которых у 5 (17,2%) в дальнейшем диагностировали СД 2-го типа.

При анализе показателей МН у больных с онкопатологией кишечника с СК выявлено, что средние показатели глюкозы у составили 5,7 (0,9) ммоль/л, при min – 3,9 ммоль/л и max – 7,7 ммоль/л, при этом у мужчин – 5,9 (0,8) ммоль/л, при min – 4,9 ммоль/л и max – 7,7 ммоль/л, а у женщин – 5,6 (0,9) ммоль/л, при min – 3,9 ммоль/л и max – 7,4 ммоль/л соответственно.

При анализе показателей МН у больных с онкопатологией кишечника с СК в зависимости от количества очагов СК установлено, что средние показатели глюкозы у больных с множественными очагами СК составили 5,9 (0,9) ммоль/л, при min – 3,9 ммоль/л и max – 7,7 ммоль/л, а у больных с единичными лишь – 5,4 (0,5) ммоль/л, при min – 4,4 ммоль/л и max – 6,0 ммоль/л.

МН были выявлены у 12 (30,0%) больных СК с онкопатологией кишечника, обращало на себя внимание, что среди мужчин таких больных было больше, чем среди женщин 6 (37,5%) и 6 (25,0%). В дальнейшем у 5 (41,1%) больных был установлен СД 2-го типа, в т.ч. у 3 (18,8%) мужчин и лишь у 2 (8,3%) женщин. Обращало внимание, что МН были выявлены только у лиц с множественными очагами СК – у 12 (42,9%) больных.

При анализе показателей МН у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа) выявлено (Таблица 5.70), что средние показатели глюкозы составили 6,0 (1,0) ммоль/л, при min – 3,9 ммоль/л и max – 13,7 ммоль/л, при этом у женщин – 6,0 (0,8) ммоль/л, при min – 3,9 ммоль/л и max – 8,9 ммоль/л, а у мужчин – 6,0 (1,4) ммоль/л, при min – 4,5 ммоль/л и max – 13,7 ммоль/л соответственно ($p=0,3$). Средняя концентрация инсулина у больных 4-й группы составила 11,4 (4,0) мкЕд/мл, при min – 7,0 мкЕд/мл и max – 32,8 мкЕд/мл, при этом у мужчин – 12,3 (5,6) мкЕд/мл, при min – 7,0 мкЕд/мл и max – 32,8 мкЕд/мл, а у женщин – 10,9 (2,8) мкЕд/мл, при min – 7,0 мкЕд/мл и max – 32,0 мкЕд/мл соответственно ($p=0,7$). Среднее значение индекса НОМА-IR у больных СК без соматической патологии (4-я группа) составило 3,0 (1,4), при min – 1,5 и max – 11,5, при этом у мужчин – 3,2 (1,6), при min – 1,5 и max – 9,4, а у женщин – 2,9 (1,2), при min – 1,6 и max – 11,5 соответственно ($p=0,6$).

Таблица 5.70

Показатели углеводного обмена у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (M; SD; Me; Min–Max)

Показатель	Мужчины	Женщины	Все больные
Глюкоза	6,0 (1,4) Me=5,8 (4,5–13,7)	6,3 (0,8) Me=5,9 (3,9–8,9)	6,0 (1,0) Me=5,9 (3,9–13,7)
Инсулин	12,3 (5,6) Me=10,7 (7,0–32,8)	10,9 (2,8) Me=10,8 (7,0–32,0)	11,4 (4,0) Me=10,9 (7,0–32,8)
индекс НОМА-IR	3,2 (1,6) Me=2,8 (1,5–9,4)	2,9 (1,2) Me=2,8 (1,9–11,5)	3,1 (1,4) Me=3,0 (1,5–11,5)

При анализе показателей МН у больных 4-й группы, в зависимости от количества очагов СК (Таблица 5.71) установлено, что средние показатели глюкозы у больных с множественными очагами СК составили 6,2 (0,9) ммоль/л, при min –4,8 ммоль/л и max – 10,2 ммоль/л, а у больных с единичными лишь – 5,7 (1,2) ммоль/л, при min – 3,9 ммоль/л и max – 13,7 ммоль/л соответственно ($p=0,0001$). Средняя концентрация инсулина у больных с единичными очагами СК составила 11,7 (5,4) мкЕд/мл, при min –7,0 мкЕд/мл и max – 32,8 мкЕд/мл, а у больных с множественными очагами СК – 11,1 (2,8) мкЕд/мл, при min – 7,0 мкЕд/мл и max – 32,0 мкЕд/мл соответственно ($p=0,08$). Среднее значение индекса НОМА-IR у больных с множественными очагами СК составило 3,1 (1,2), при min –1,7 и max – 11,5, а у больных с единичными СК – 3,0 (1,6), при min – 1,5 и max – 9,4 соответственно ($p=0,0009$).

Таблица 5.71

**Показатели углеводного обмена у больных СК без ХОБЛ,
дерматологической и онкологической патологии (М; SD; Me; Min–Max)**

Показатель	Ед. СК	Мж. СК	Все больные
Глюкоза	5,7 (1,2) Me=5,6 (3,9–13,7)	6,2 (0,9) * Me=6,2 (4,8–10,2)	6,0 (1,0) Me=5,9 (3,9–13,7)
Инсулин	11,7 (5,4) Me=10,0 (7,0–32,8)	11,1 (2,8) Me=11,0 (7,0–32,0)	11,4 (4,0) Me=10,9 (7,0–32,8)
индекс НОМА-IR	3,0 (1,6) Me=2,4 (1,5–9,4)	3,1 (1,2) * Me=3,1 (1,7–11,5)	3,1 (1,4) Me=3,0 (1,5–11,5)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

МН были выявлены у 77 (48,1%) больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа), обращало на себя внимание, что женщин было больше, чем мужчин 50 (48,5%) и 27 (47,4%) соответственно ($\phi = 0,14$, $p > 0,05$). В дальнейшем у 23 (29,8%) больных был установлен СД 2-го типа, в т.ч. у 15 (14,6%) женщин и у 8 (14,0%) мужчин соответственно ($\phi = 0,09$, $p > 0,05$). Обращало внимание, что больных с МН было

значительно больше среди больных с множественными очагами СК, чем среди больных с единичными очагами СК 61 (64,2%) и 16 (24,6%) больных соответственно ($\phi = 5,1$, $p < 0,01$). В дальнейшем СД 2-го типа был установлен у 19 (20,0%) больных с множественными очагами СК и лишь у 4 (6,2%) больных с единичными очагами СК соответственно ($\phi = 2,65$, $p < 0,01$).

Таким образом, из 388 больных СК в возрасте от 26 до 86 лет МН выявлены у 186 (47,9%) больных, в т. ч. у 81 (56,6%) больных СК с дерматологической патологией (1-я группа), у 77 (48,1%) больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа), у 16 (35,6%) больных СК с ХОБЛ (2-я группа) и у 12 (30,0%) больных СК с онкопатологией кишечника (3-я группа).

Среди больных СК МН чаще выявляли у женщин, чем у мужчин – у 119 (64,0%) и у 67 (36,0%) больных соответственно ($\phi = 2,4$, $p < 0,01$). Средний возраст больных СК с МН составил 60,3 (12,1) лет, при этом у мужчин 60,5 (12,2) лет, а у женщин 60,1 (12,1) лет соответственно ($p=0,9$) (Таблица 5.72).

Таблица 5.72

**Средний возраст у больных СК с МН
(M; SD; Me; Min – Max)**

Мужчины	Женщины	Все больные
60,5 (12,2) Me=62 (30–86)	60,1 (12,1) Me=61 (26–82)	60,3 (12,1) Me=61,0 (26–86)

Среди больных СК с МН преобладали лица среднего возраста и пожилого возраста – 66 (35,5%) и 87 (46,8%) соответственно. Особый интерес представил тот факт, что среди больных СК с МН во всех возрастных группах СК чаще встречался у женщин, чем у мужчин. Так, в молодом возрасте СК в 1,4 раза чаще был у женщин, чем у мужчин – у 10 (58,2%) и у 7 (41,2%) соответственно; среди больных среднего возраста в 2 раз чаще – у 44 (66,7%) и 22 (33,3%) соответственно; среди больных пожилого возраста – в 1,7 раза чаще: у 55 (63,2%) и у 32 (36,8%) соответственно; в группе больных старческого возраста – в 1,7 раза чаще – у 10 (62,5%) и у 6 (37,5%) больных соответственно (Таблица 5.73).

Возрастная характеристика больных СК с МН

Возрастная группа	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Всего, абс/%
Мужчины, абс/%	7/41,2	22/33,3	32/36,8	6/37,5	67/36,0
Женщины, абс/%	10/58,2	44/66,7	55/63,2	10/62,5	119/64,0
Всего, абс/%	17/9,1	66/35,5	87/46,8	16/8,9	186/100,0

При анализе анамнеза установлено, что у большей части больных СК с МН – у 106 (57,0%) дебют СК был в возрасте от 41 до 50 лет. Средний возраст появления СК составил 48,1 (5,8) лет, при этом у женщин – 46,8 (5,0) лет, а у мужчин – 50,4 (6,3) ($p < 0,0001$). В возрасте от 31 до 40 лет СК манифестировал лишь у 12 (6,5%) больных СК с МН, при этом у женщин чаще, чем у мужчин – у 9 (7,6%) и у 3 (4,5%) больных соответственно. В возрасте от 41 до 50 лет первые очаги СК появились у 106 (57,0%), в т.ч. у 84 (70,6%) женщин и лишь у 22 (32,8%) мужчин ($\varphi=5,07$, $p < 0,01$). На появление первых очагов в возрасте от 51 до 60 лет указали 66 (35,5%) больных, в т.ч. 41 (61,2%) мужчина и лишь 25 (21,0%) женщин ($\varphi=5,53$, $p < 0,01$). Обратило внимание, что лишь у 2 (1,0%) больных первые очаги СК появились в возрасте до 30 лет у 1 (1,5%) мужчины и у 1 (0,8%) женщины и то, что ни у одного больного первые очаги СК не появлялись в возрасте старше 60 лет (табл. 5.74).

Таблица 5.74

Возраст дебюта СК у больных с МН

Возрастные группы	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 30 лет	2 / 1,0	1 / 1,5	1 / 0,8
31–40 лет	12 / 6,5	3 / 4,5	9 / 7,6
41–50 лет	106 / 57,0	22 / 32,8	84 / 70,6*
51–60 лет	66 / 35,5	41 / 61,2	25 / 21,0*
Старше 60 лет	-	-	-
Всего, абс/%	186 / 100,0	67 / 36,0	119 / 64,0

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Длительность существования СК у больных с МН варьировала от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. В нашем исследовании преобладали больные с длительностью существования СК более 5 лет – 128 (68,8%), среди женщин таких больных было 88 (74,0%), а среди мужчин – лишь 40 (59,7%) ($\varphi=1,99$, $p=0,02$). У 40 (21,5%) больных длительность существования очагов СК была от 1 до 5 лет – у 15 (22,4%) мужчин и у 25 (21,0%) женщин ($\varphi=0,22$, $p > 0,05$). Лишь у 18 (9,7%) больных длительность существования очагов СК не превышала 1 года, в т.ч. практически у каждого 5-го мужчины – у 12 (17,9%) и практически у каждой 20-й женщины – у 6 (5,0%) больных ($\varphi=2,76$, $p < 0,01$) (Таблица 5.75).

Таблица 5.75

Длительность существования СК у больных с МН

Длительность существования СК	Всего, абс/%	Мужчины, абс/%	Женщины, абс/%
До 1 года	18/9,7*	12/17,9*	6/5,0*
От 1 до 5 лет	40/21,5	15/22,4	25/21,0
Больше 5 лет	128/68,8*	40/59,7*	88/74,0*
Всего	186/100,0	67/36,0	119/64,0

* – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

У больных СК с МН преобладающей локализацией очагов СК были живот – у 183 (98,4%), боковые поверхности туловища – у 181 (97,3%), грудь – у 179 (96,2%), область головы/шеи – у 173 (93,0%), и область спины – у 172 (92,5%). Значительно реже были поражения верхних и нижних конечностей – у 97 (52,2%) и у 66 (35,5%) больных соответственно

Обращало внимание, что у больных женщин СК с МН очаги СК чаще, чем у мужчин, локализовались на коже груди – у 118 (99,2%) и у 61 (94,1%) больных ($\varphi=2,78$, $p < 0,01$) и на коже спины – у 116 (97,5%) и у 56 (83,5%) больных ($\varphi=3,37$, $p < 0,01$) соответственно, а у мужчин чаще на коже боковых поверхностей туловища – у 67 (100,0%) и у 114 (95,8%) больных соответственно ($\varphi=2,7$, $p < 0,01$) (Таблица 5.76)

Доминирующая локализация СК по анатомическим зонам

Анатомическая зона	Мужчины, n=67, абс/%	Женщины, n=119, абс/%	Всего, n=186, абс/%
Голова/шея	64/95,5	109/91,6	173/93,0
Верхние конечности	37/55,2	60/50,4	97/52,2
Грудь	61/91,4	118/99,2*	179/96,2
Живот	65/97,0	118/99,2	183/98,4
Спина	56/83,5	116/97,5*	172/92,5
Боковые поверхности туловища	67/100,0	114/95,8*	181/97,3
Нижние конечности	22/32,8	44/37,0	66/35,5

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Установлено, что у большинства больных с МН СК носил распространенный характер (Таблица 5.77), поражая в основном 5 и более анатомических зон – у 168 (90,3%) больных, в т.ч. у 113 (95,0%) женщин и у 55 (82,1%) мужчин. Обращало на себя внимание отсутствие больных с поражением СК 1 или 2 анатомических зон. Установлено, что среди мужчин чаще, чем среди женщин выявляли лиц с поражением СК до пяти анатомических зон – 12 (17,9%) и 6 (5,0%) больных соответственно ($\phi = 2,76$, $p < 0,01$).

Таблица 5.77

Количество пораженных СК анатомических зон

Количество пораженных анатомических зон	Мужчины, n=67, абс/%	Женщины, n=119, абс/%	Всего, n=186, абс/%
1	–	–	–
2	–	–	–
3	7/10,4	1/0,8	8/4,3
4	5/7,5	5/4,2	10/5,4
5	13/19,4*	38/31,9*	51/27,4
6	28/41,8	59/49,6	87/46,8
7	14/20,9	16/13,4	30/16,1

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Общее количество очагов СК у больных СК с МН колебалось от 5 до 43 и в среднем составило 18,3 (8,5), при этом у женщин – от 5 до 43, в среднем 18,5 (7,8), а у мужчин – от 5 до 42, в среднем 18,0 (9,6) очагов ($p=0,3$).

При анализе количества очагов СК в зависимости от анатомической зоны отмечено, что наибольшее количество очагов СК у больных с МН было на коже боковых поверхностей туловища и колебалось от 0 до 10, в среднем составило 4,3 (2,0), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 4,3 (2,1), а у мужчин – от 1 до 10, в среднем 4,3 (1,9) ($p=0,9$).

Количество очагов СК на коже живота колебалось от 0 до 9 и в среднем составило 3,4 (1,8), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 3,8 (1,9), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем – 2,8 (1,5) ($p=0,0005$).

Количество очагов СК на коже груди колебалось от 0 до 9 и в среднем составило 3,2 (1,6), при этом у женщин – от 0 до 9, в среднем 3,3 (1,4), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем 2,9 (1,9) ($p=0,09$).

Количество очагов на коже спины колебалось от 0 до 10 и в среднем составило 3,2 (2,1), при этом у женщин – от 0 до 10, в среднем 3,4 (2,0), а у мужчин – от 0 до 8, в среднем 2,9 (2,3) ($p=0,05$).

Количество очагов СК на коже головы и шеи колебалось от 0 до 12 и в среднем составило 2,7 (2,2), при этом у мужчин – от 0 до 12, в среднем 3,3 (2,9) а у женщин – от 0 до 11, в среднем 2,4 (1,7) ($p=0,3$).

Количество очагов СК на коже верхних конечностей колебалось от 0 до 4 и в среднем составило 1,0 (1,3), при этом у мужчин – от 0 до 4, в среднем 1,3 (1,5), а у женщин – от 0 до 4, в среднем 0,9 (1,0) ($p=0,2$).

Количество очагов СК на коже нижних конечностей колебалось от 0 до 4 и в среднем составило 0,5 (0,8), при этом у женщин – от 0 до 4, в среднем 0,5 (0,8), а у мужчин – от 0 до 2, в среднем 0,5 (0,8) ($p=0,7$).

У 186 больных СК с МН было выявлено 3420 очагов СК, в т.ч. гиперкератотического типа – 1643 (48,0%), папулезного типа – 1562 (45,7%), а пятнистого типа – лишь у 215 (6,3%) очагов (Рисунок 5.12).

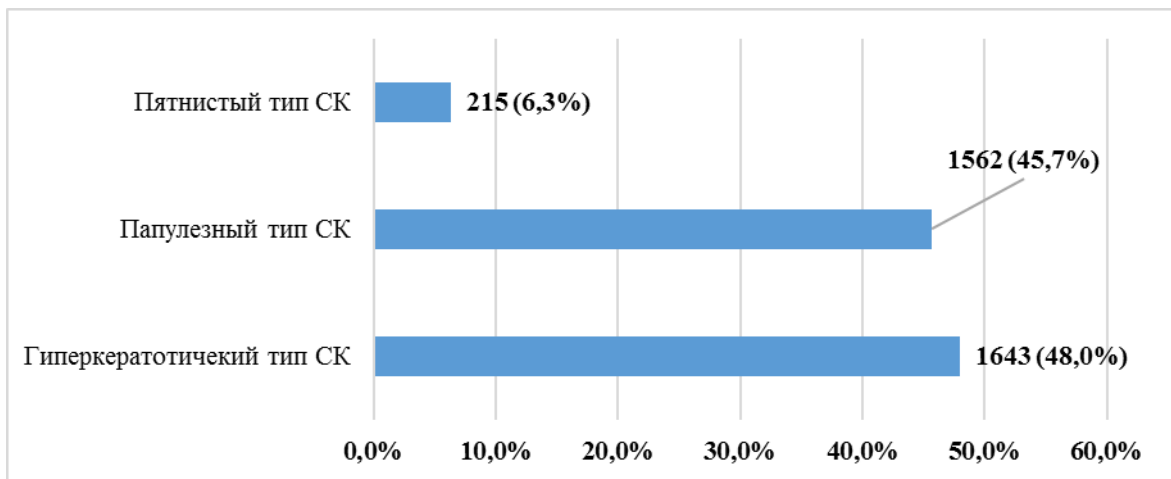


Рисунок 5.12. Клинические разновидности очагов СК у больных с МН

При анализе количества больных в зависимости от размеров очагов СК установлено, что у больных СК с МН в большинстве выявляли сочетание средних и крупных очагов СК – у 115 (61,9%). Очаги СК только средних размеров были у 38 (20,4%) больных. Средние и мелкие очаги СК выявили у 18 (9,7%) больных. Очаги СК только крупных размеров были у 13 (7,0%) больных, а сочетание мелких, средних и крупных очагов СК было лишь у 2 (1,0%) больных (Рисунок 5.13).

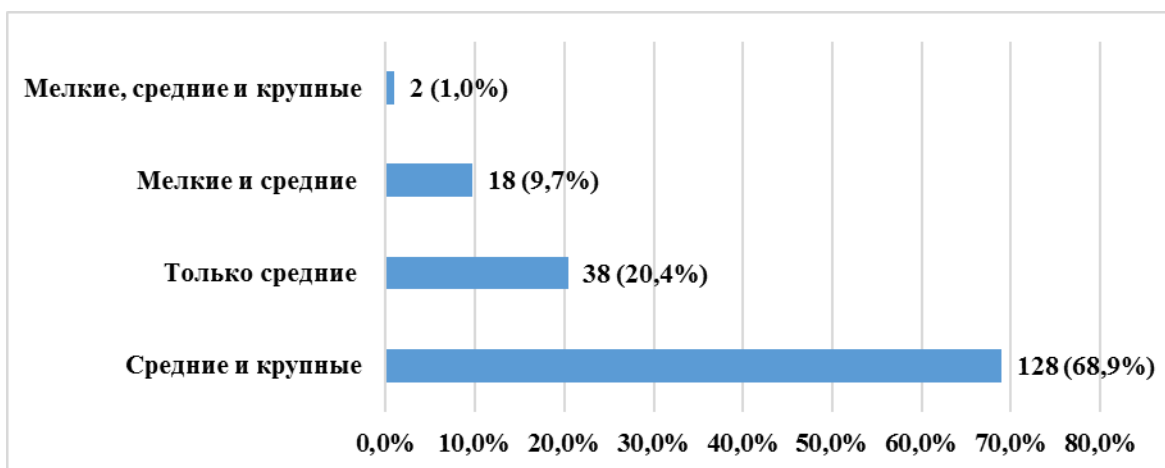


Рисунок 5.13. Количество больных с МН в зависимости от сочетания размеров СК

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК отмечено, что лёгкое течение было лишь у 32 (17,2%) больных в т.ч. у 17 (25,4%) мужчин и лишь у 15 (12,6%) женщин. Среднетяжёлое течение было у 154 (82,8%), в т.ч. у 104 (87,4%) женщин и лишь у 50 (74,6%) мужчин ($\varphi = 2,16$, $p=0,01$) соответственно. Обращало

на себя внимание, что среди больных СК с МН не было тяжёлого течения СК (Таблица 5.78).

Таблица 5.78

Тяжесть течения СК у больных с МН

Тяжесть СК	Мужчины, n=67, абс/%	Женщины, n=119, абс/%	Всего, n=186, абс/%
Лёгкая	17/25,4	15/12,6*	32/17,2
Среднетяжёлая	50/74,6	104/87,4*	154/82,8
Тяжёлая	–	–	–

*– статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе выраженности ДсП у больных СК с МН установлено, что лёгкая степень выраженности ДсП была лишь у 30 (16,1%) больных, в т.ч. у 21 (17,6%) женщины и лишь у 9 (13,4%) мужчин. Средняя степень выраженности была у 156 (83,9%) больных, в т.ч. у 58 (86,6%) мужчин и у 98 (82,4%) женщин соответственно ($\phi = 0,76$ $p > 0,01$). Обращало на себя внимание, что среди больных СК с МН не было лиц с высокой степенью выраженности ДсП СК (Таблица 5.79).

Таблица 5.79

Степень выраженности ДсП у больных СК с МН по значению ДсИ

Степень выраженности ДсП	Мужчины, n=67, абс/%	Женщины, n=119, абс/%	Всего, n=186, абс/%
Лёгкая	9/13,4	21/17,6	30/16,1
Средняя	58/86,6	98/82,4	156/83,9
Высокая	–	–	–

* - статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе показателей диагностических индексов (Таблица 5.80) установлено, что среднее значение ИТ СК у больных СК с МН составило 3,8 (0,8) балла, при \min – 2,0 и \max – 6,0, при этом у женщин – 4,0 (0,8) балла, при \min – 2,25 и \max – 6,0, а у мужчин – 3,5 (0,6) балла, при \min – 2,0 и \max – 5,5 соответственно ($p=0,0001$).

Значение диагностических индексов у больных СК с МН
(M; SD; Me; Min–Max)

Показатель	Мужчины	Женщины	Все больные
ИТ СК	3,5 (0,6) Me=3,0 (2,0–5,5)	4,0 (0,8) * Me=3,3 (2,25–6,0)	3,8 (0,8) Me=3,8 (2,0–6,0)
ДсИ СК	1,7 (0,2) Me=1,6 (1,3–2,4)	1,6 (0,1) Me=1,6 (1,2–2,1)	1,6 (0,2) Me=1,6 (1,2–2,4)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

Среднее значение ДсИ СК у больных СК с МН составило 1,6 (0,2) балла, при min – 1,2 и max – 2,4, при этом у женщин – 1,6 (0,1) балла, при min – 1,2 и max – 2,1, а у мужчин – 1,7 (0,2) балла, при min – 1,3 и max – 2,4 соответственно ($p=0,4$).

Для дальнейшего анализа больные СК с МН были разделены на группы сравнения: группа А – 33 (17,7%) больных с единичными очагами СК (до 10) и группа Б – 153 (82,3%) больных с множественными очагами СК (более 10).

При гендерном анализе выявлено, что среди больных группы А преобладали мужчины – 20 (60,6%) больных, а женщин было лишь 13 (39,4%). В группе Б в 2,3 раза больше было женщин, чем мужчин – 106 (69,3%) и 47 (30,7%) больных соответственно. Средний возраст больных группы А был 51,8 (13,2) лет, а группы Б – 62,3 (11,0) года соответственно ($p=0,00005$) (Таблица 5.81).

Таблица 5.81

Средний возраст у СК с МН
(M; SD; Me; Min–Max)

Группа А	Группа Б	Все больные
51,8 (13,2) Me=50,0 (26–74)	62,3 (11,0) * Me=64,0 (34–86)	60,3 (12,1) Me=61,0 (26–86)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

При анализе длительности существования СК выявлено, что у 128 (68,8%) больных с МН, очаги СК появились более 5 лет назад, причем в группе Б таких больных было больше, чем в группе А – 118 (77,1%) и 10 (30,3%) больных соответственно ($\varphi=5,1$, $p < 0,01$). У 40 (21,5%) больных длительность существования СК была от 1 до 5 лет, в группе А – у 9 (27,3%) больных, в то время как в группе Б – у 31 (20,3%) ($\varphi=0,86$, $p > 0,01$). Обращал на себя внимание тот факт, что лишь у каждого 10-го больного с МН длительность существования СК не превышала 1 год – у 18 (9,7%), причем в группе А таких больных было значительно больше, чем в группе Б – 14 (42,4%) и 4 (2,6%) больных соответственно ($\varphi=5,7$, $p < 0,01$) (Таблица 5.82).

Таблица 5.82

Давность существования очагов СК у больных с МН

Группы сравнения	До 1 года	От 1 до 5 лет	Больше 5 лет	Всего, абс/%
Группа А, абс/%	14/42,4*	9/27,3	10/30,3*	33/17,7
Группа Б, абс/%	4/2,6*	31/20,3	118/77,1*	153/82,3
Всего, абс/%	18/9,7	40/21,5	128/68,8	186/100

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

В среднем у больных группы А было 7,8 (1,7) очагов СК, при этом у мужчин их было больше, чем у женщин – 7,9 (1,8) и 7,8 (1,7) очагов СК соответственно ($p=0,8$).

У больных группы Б в среднем было 17,1 (5,5) очагов СК при этом у мужчин их было больше, чем у женщин – 22,3 (8,2) и 20,0 (7,2) очагов СК соответственно ($p=0,2$) (Таблица 5.83).

При анализе тяжести течения СК по значению ИТ СК в группах сравнения выявлено, что среднетяжёлое течение было у 137 (89,5%) больных группы Б и лишь у 17 (51,5%) больных группы А, а лёгкое течение было у 16 (48,5%) больных группы А и лишь у 16 (10,5%) больных группы Б ($\varphi=4,59$, $p < 0,01$) (Таблица 5.84).

**Среднее количество очагов СК у больных с МН
(M; SD; Me; Min–Max)**

Группы сравнения	Мужчины	Женщины	Все больные
Группа А	7,9 (1,8) Me=8,0 (5–10)	7,8 (1,7) Me=8,0 (5–10)	7,8 (1,7) Me=8,0 (5–10)
Группа Б	22,3 (8,2) Me=22,0 (11–42)	20,0 (7,2) Me=17,0 (11–43)	20,7 (7,6) Me=18,0 (11–43)

При анализе выраженности ДсП установлено, лёгкая степень их выраженности была у 12 (36,4%) больных группы А и лишь у 18 (11,8%) больных группы Б. Средняя степень выраженности была у 135 (88,2%) больных группы Б и лишь у 21 (63,6%) больного группы А соответственно ($\varphi=3,1$, $p < 0,01$) (Таблица 5.85).

Таблица 5.84

Тяжесть течения СК в группах сравнения у больных МН

Тяжесть течения СК	Группа А, n=33, абс/%	Группа Б, n=153, абс/%	Всего, n=186, абс/%
Лёгкая	16/48,5	16/10,5*	32/17,2
Среднетяжёлая	17/51,5	137/89,5*	154/82,3
Тяжёлая	–	–	–

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Таблица 5.85

Степень выраженности ДсП в группах сравнения у больных СК с МН

Степень выраженности ДсП	Группа А, n=33, абс/%	Группа Б, n=153, абс/%	Всего, n=186, абс/%
Легкая	12 / 36,4	18 / 11,8*	30 / 16,1
Средняя	21 / 63,6	135 / 88,2*	156 / 83,9
Высокая	-	-	-

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

При анализе показателей клинических индексов установлено (Таблица 5.86), что среднее значение ИТ СК у больных группы Б составило 3,9

(0,7) балла, при $\min -2,25$ и $\max - 6,0$, а у больных группы А лишь $- 3,5$ (0,9) балла, при $\min - 2,0$ и $\max - 5,5$ соответственно ($p=0,003$). Среднее значение ДсИ СК у больных группы Б составило $1,7$ (0,2) балла, при $\min -1,3$ и $\max - 2,4$, а у больных группы А лишь $- 1,5$ (0,2) балла, при $\min - 1,2$ и $\max - 1,75$ соответственно ($p<0,001$).

Таблица 5.86

**Значение диагностических индексов у больных СК с МН
(M; SD; Me; Min–Max)**

Показатель	Группа А	Группа Б	Все больные
ИТ СК	3,5 (0,9) * Me=3,5 (2,0–5,5)	3,9 (0,7) Me=4,0 (2,25–6,0)	3,8 (0,8) Me=3,8 (2,0–6,0)
ДсИ СК	1,5 (0,2) Me=1,6 (1,2–1,8)	1,7 (0,2)* Me=1,7 (1,3–2,4)	1,6 (0,1) Me=1,6 (1,2–2,4)

* – статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$

При анализе количества очагов СК у больных, включенных в исследование (Таблица 5.87), в зависимости от наличия или отсутствия МН выявлено, что среди больных 1А группы МН были выявлены лишь у 17 (24,6%) больных, а у 52 (75,4%) они отсутствовали, при этом у больных 1Б группы МН были у 64 (86,5%) больных и лишь у 10 (13,5%) они отсутствовали. В среднем у больных 1А группы с МН было $8,0$ (1,6) очагов СК, а у больных без МН лишь $6,5$ (2,7) очагов СК ($p=0,03$). У больных 1Б группы с МН было $20,0$ (6,9) очагов СК, у больных без МН $20,0$ (3,2) очагов СК ($p=0,5$).

Установлено, что среди больных 2А группы МН выявлены не были, а у больных 2Б группы МН были у 16 (55,2%) больных и лишь у 13 (44,8%) они отсутствовали. В среднем у больных 2А группы без МН было $9,1$ (1,6) очагов СК. У больных 2Б группы с МН было $32,6$ (5,4) очагов СК, а у больных без МН $16,5$ (5,2) очагов СК ($p=0,000006$).

Установлено, что среди больных 3А группы МН выявлены не были, а у больных 3Б группы были у 12 (42,9%) больных и у 16 (57,1%) они отсутствовали.

В среднем у больных 3А группы без МН было 9,1 (0,9) очагов СК. У больных 3Б группы без МН было 24,1 (6,0) очагов СК, а у больных с МН – 22,6 (7,0) очагов СК ($p=0,09$).

Установлено, что в 4А группе МН были выявлены лишь у 16 (24,6%) больных, а у 57 (75,4%) они отсутствовали, при этом у больных 4Б группы МН были у 57 (60%) больных и лишь у 38 (40%) их не было ($\phi =4,56$, $p <0,01$). В среднем в 4А группе больных с МН было 7,7 (1,9) очагов СК, а у больных без МН лишь 6,3 (2,1) ($p=0,03$), у больных 4Б группы с МН – 17,7 (5,5), а у больных без МН – 16,2 (5,5) очагов СК соответственно ($p=0,05$).

Показано, что количество очагов СК как среди больных 1А группы без МН, так и среди 4А группы без МН статистически значимо не отличались ($p=1,0$). При этом у больных 2А и 3А групп их было статистически значимо больше, чем у больных 1А группы ($p=0,0002$ и $p=0,002$) и у больных 4А группы ($p=0,00009$ и $p=0,001$). Показано, что между больными 1А группы с МН и больными 4А группы с МН количество очагов СК статистически значимо не отличались ($p=0,7$).

Установлено, что больные 4Б группы без МН имели статистически значимо меньше очагов СК, чем больные 3Б и 2Б групп ($p=0,002$ и $p=0,05$). При этом у больных 3Б группы было статистически значимо больше очагов СК, чем у больных 2Б группы ($p=0,05$).

Выявлено, что больные 2Б группы с МН имели статистически значимо больше очагов СК, чем больные 1Б и 4Б групп с МН ($p <0,00001$ и $p <0,0001$).

Таким образом, проведенный анализ выявил гендерные различия в особенностях клиники и течения СК на фоне МН в группах сравнения. Показано, что у больных с множественными очагами СК наблюдалось более тяжелое течение дерматоза с большей выраженностью дерматоскопических паттернов во всех сравниваемых группах.

Среднее количество очагов СК у больных с МН и без МН в группах сравнения

	Кол-во СК	N	Ст.откл.	Min	Max	Me
1А группа с МН	8,0*	17±	1,6	5	10	8
1А группа без МН	6,5* μ, γ	52±	2,7	1	14	7
1Б группа с МН	20,0 γ	64±	6,9	11	38	18
1Б группа без МН	20,0	10±	3,2	16	26	19
2А группа без МН	9,1 α, η	16	1,2	6	10	9,5
2Б группа с МН	32,6# α η	16	5,4	24	43	31
2Б группа без МН	16,5# η μ	13	5,2	11	24	15
3А группа без МН	9,1 α, η	12	0,9	8	10	9
3Б группа с МН	22,6 η	12	7,0	13	39	21,5
3Б группа без МН	24,1 η γ	16	9,0	14	41	20,5
4А группа с МН	7,7* μ γ	16±	1,9	5	10	7,5
4А группа без МН	6,3*	49±	2,1	3	10	6
4Б группа с МН	17,7# γ	57±	5,5	11	31	15
4Б группа без МН	16,2# μ γ	38±	5,5	11	30	15

Примечания: * – статистически значимые различия у больных с единичными очагами СК с МН и без МН, # – статистически значимые различия у больных с множественными очагами СК с МН и без МН; α – статистически значимые различия с дерматологическими больными с СК, μ – статистически значимые различия с больными с онкопатологией кишечника, γ – статистически значимые различия с больными ХОБЛ, η – с больными СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии и множественными, установленные с помощью критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$)

± – статистически значимые отличия между группами (φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Выводы к разделу 5:

1. Выявлены клинико-эпидемиологические и дерматоскопические особенности СК в зависимости от вида соматической патологии. У 35 (87,5%) больных СК с онкопатологией кишечника установлено поражение 5 и более анатомических зон; у 39 (97,5%) больных – преимущественная локализация СК в области живота, спины и боковых поверхностей туловища; у 28 (70%) больных – множественные очаги, среднее количество – 19,1 (9,5) (Me=23,0; min – 8,0, max – 41); у 40 (100%) – сочетание средних и крупных размеров очагов с преобладанием СК гиперкератотического типа – 413 (54%); ИТ СК 3,4 (0,7) (Me=3,3; min – 2,0, max – 5,0) балла при ДСИ 1,6 (0,2) (Me=1,6; min – 1,4, max – 2,1) балла. У 29 (62,2%) больных было толчкообразное появление СК, которое в среднем за 2,1 (0,6) года предшествовало выявлению онкопатологии кишечника.

2. У 32 (71,1%) больных СК с ХОБЛ было поражено 5 и более анатомических зон, у 44 (97,8%) больных преимущественная локализация СК была в области головы/шеи и груди; у 29 (64,4%) больных имелись множественные очаги, среднее количество – 19,6 (11) (Me=29,0; min – 6,0, max – 43); у 39 (86,8%) больных – сочетание средних и крупных размеров очагов с преобладанием СК гиперкератотического типа – 455 (51,6%); ИТ СК 3,5 (0,6) (Me=3,5; min – 1,5, max – 5,25) при ДСИ 1,9 (0,2) (Me=1,9; min – 1,5, max – 2,45) балла.

3. У 100 (69,9%) больных СК с ДП было поражено 5 и более анатомических зон без преимущественной локализации; у 74 (51,7%) больных были множественные очаги, среднее количество очагов – 13,6 (8,2) (Me=11,0, min – 1,0, max – 38); у 68 (47,5%) больных – сочетание средних и крупных очагов с преобладанием СК папулезного типа – 1053 (54,5%); ИТ СК 3,8 (1,0) (Me=3,8; min – 1,25, max – 6,0) балла при ДСИ 1,5 (0,2) (Me=1,6; min – 1,0, max – 1,9) балла.

4. У 114 (71,3%) больных СК без ДП и соматической патологии было поражено 5 и более анатомических зон без преимущественной локализации; у 95 (59,4%) больных имелись множественные очаги, среднее количество очагов – 12,8

(6,8) (Me=15,0; min – 3,0, max – 31); у 62 (38,7%) больных СК были мелких и средних размеров, у 61 (38,1%) – средних и крупных размеров, с преобладанием СК папулезного типа – 979 (47,6%); ИТ СК 3,5 (0,6) (Me=3,5; min – 2,0, max – 5,0) при ДСИ 1,5 (0,1) (Me=1,6; min – 1,2, max – 1,8) балла.

5. У 186 (47,9%) больных СК были выявлены МН, чаще у женщин, чем у мужчин, – у 119 (64,0%) и у 67 (36,0%) соответственно ($\phi=2,4$, $p < 0,01$), в т. ч. у 81 (56,6%) больных СК с ДП, у 77 (48,1%) больных СК без ДП и соматической патологии, у 16 (35,6%) больных СК с ХОБЛ, у 12 (30,0%) больных СК с онкопатологией кишечника. У 183 (98,4%) больных СК с МН преобладающей локализацией очагов была кожа живота, у 181 (97,3%) – боковые поверхности туловища; у 128 (68,9%) больных было сочетание очагов средних и крупных размеров, с одинаковой частой встречаемости СК гиперкератотического типа – 1643 (48,0%) и папулезного типа – 1562 (45,7%); ИТ СК 3,8 (0,8) (Me=3,8; min – 2,0 и max – 6,0), при этом у женщин – 4,0 (0,8) (Me=3,3; min – 2,25 и max – 6,0), у мужчин – 3,5 (0,6) (Me=3,0; min – 2,0 и max – 5,5) балла ($p < 0,0001$); ДСИ 1,6 (0,2) (Me=1,6; min – 1,2, max – 2,4) балла, при этом у женщин – 1,6 (0,1) (Me=1,6; min – 1,2 и max – 2,1), у мужчин – 1,7 (0,2) (Me=1,6; min – 1,3 и max – 2,4) балла ($p=0,05$).

6. У больных СК, по сравнению с условно здоровыми лицами, установлены нарушения показателей сатурации, индексов апноэ, гипноэ, апноэ/гипноэ, десатурации, более выраженные у больных СК с ХОБЛ ($p < 0,001$).

По материалам раздела опубликованы следующие статьи:

1 Проценко, О. А. Топографические особенности дерматоскопической картины себорейного кератоза [Текст] / О. А. Проценко, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 3 (25). – С. 10–13.

2 Особенности клиники себорейного кератоза у больных с ХОБЛ [Текст] / Т. В. Проценко [и др.] // Торсуевские чтения: научно-практический

журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 2 (28). – С. 30–35.

3 Влияние тревожно-депрессивных расстройств на возникновение синдрома обструктивного апноэ сна и кардиоваскулярный риск у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины, научно-практический журнал. – 2020. – Т. 29, № 4. – С. 380–385.

4 Влияние тревожно-депрессивного синдрома на кардио-респираторный риск у пациентов с ХОБЛ на фоне сопутствующей патологии [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 3 (29). – С. 13–21.

5 Возможности сомнологического исследования у пациентов с саркоидозом легких и кожи [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2021. – № 1 (31). – С. 40–46.

6 Проценко, Т. В. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза у больных дерматологического профиля [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион, Н. П. Охрименко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – № 1 (169). – С. 83 – 92.

7 Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза у больных с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т. В. Проценко [и др.] // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии – 2022. – № 2 (170). – С. 181–188. Соискателем выполнен сбор материала, анализ результатов.

8 Дерматоскопические признаки и эхокартина кожи лица при некоторых хронических дерматозах [Текст] / Т. В. Проценко [и др.] // Старение: мультидисциплинарный профессиональный врачебный подход к коррекции

возрастных изменений : материалы межрегиональной конференции с международным участием, 27 июня 2019 г. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 18–20.

9 Провизион, А. Н. Особенности сатурации у больных себорейным кератозом на фоне коморбидности [Текст] / А. Н. Провизион // Университетская клиника: научно-практический журнал. – 2020. – Приложение – С. 427–428.

10 Проценко, О. А. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза [Текст] / О. А. Проценко, А. Н. Провизион // Старение: мультидисциплинарный профессиональный врачебный подход к коррекции возрастных изменений : материалы межрегиональной конференции с международным участием, 27 июня 2019 г. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 15–16.

РАЗДЕЛ 6

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ
СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И БЕЗ НЕЕ

При анализе анамнеза установлено, что у подавляющего числа больных – у 349 (89,9%) дебют СК был в возрасте от 41 до 60 лет. В возрасте от 41 до 50 лет первые очаги СК появлялись несколько чаще у дерматологических больных с СК (1-я группа) и у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа) у 80 (55,9%) и у 85 (53,1%) больных соответственно. На появление первых очагов в возрасте от 51 до 60 лет указали больше больные ХОБЛ (2-я группа) и больные с онкопатологией кишечника (3-я группа) – 25 (55,6%) и 22 (55,0%) больных соответственно. Обращало внимание, что первые очаги СК крайне редко появлялись у больных как в возрасте до 30 лет, так и в возрасте старше 60 лет; так в возрасте до 30 лет первые СК появились лишь у 2 (1,4%) больных 1-й группы, а в возрасте старше 60 лет у 7 (1,8%) больных, в т.ч. у 4 (8,8%) больных 2-й группы, у 2 (5,0%) больных 3-й группы и лишь у 1 (0,7%) больного 1-й группы. Обращало внимание то, что у всех больных, у которых СК развился в возрасте до 30 лет были выявлены МН, при этом среди больных, у которых первые очаги СК появились в возрасте старше 60 лет МН выявлены не были (Таблица 6.1).

Таблица 6.1

Возраст дебюта СК

Возрастные группы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
До 30 лет	2/1,4	–	–	–
31–40 лет	18/12,6	–	2/5,0	10/6,3
41–50 лет	80/55,9	16/35,6	14/35,0	85/53,1
51–60 лет	42/29,4	25/55,6	22/55,0	65/40,6
Старше 60 лет	1/0,7	4/8,8	2/5,0	–
Всего, абс/%	143/100,0	45/100,0	40/100,0	160/100,0

Толчкообразное течение (появление 5 и более очагов СК за короткий промежуток времени – не более 6 месяцев на фоне уже имеющихся СК или *de novo*) наблюдали у 79 (20,4%) больных, в т.ч. у 29 (62,2%) больных 3-й группы, у 9 (20,0%) 2-й группы, у 19 (13,3%) больных 1-й группы и лишь у 21 (13,1%) больного 4-й группы.

При анализе возраста, в котором было отмечено толчкообразное течение СК, установлено, что в группах больных СК как с дерматологической патологией (1-я группа), СК с ХОБЛ (2-я группа) и СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа) он практически совпадал с возрастом появления первых очагов СК; так у больных 1-й группы он составил 40,4 (8,4) (Me=34,0, min – 31, max – 82) лет, у больных 4-й группы – 49,2 (8,9) (Me=48,0, min – 31, max – 68) лет, у больных 2-й группы – 51,4 (2,0) (Me=52,0, min – 48, max – 55) лет соответственно. У больных СК с онкопатологией кишечника (3-я группа) он был в возрасте 62,2 (11,5) (Me=64,0, min – 35, max – 80) лет на фоне уже имеющихся очагов СК и в среднем предшествовал на 2,1 (0,6) года выявлению онкологического процесса у этих больных. Примечательно, что у всех больных, у которых в анамнезе было толчкообразное появление очагов СК, за исключением больных с онкопатологией кишечника, были выявлены МН.

Выявлено, что только у больных ХОБЛ (2-я группа) и больных с онкопатологией кишечника (3-я группа) были анатомические зоны, которые поражались СК практически у всех больных. Так у больных с онкопатологией кишечника такими анатомическими зонами были – кожа живота, спины и боковых поверхностей туловища у 39 (97,5%) больных соответственно, а у больных ХОБЛ – кожа головы/шеи, груди и спины у 44 (97,8%) больных соответственно. Среди всех остальных групп больных не было абсолютно специфических зон локализации СК (Таблица 6.2).

Установлено, что наиболее распространенный характер СК носил у больных с онкопатологией кишечника (3-я группа) и у больных ХОБЛ (2-я группа), поражая одновременно минимум 4 и 3 анатомических зоны (Таблица 6.3).

Доминирующая локализация СК по анатомическим зонам

Анатомическая зона	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Голова / шея	118/82,5	44/97,8	36/82,5	144/90,0
Верхние конечности	65/45,5	30/66,7	9/22,5	57/35,6
Грудь	135/94,4	44/97,8	35/87,5	149/93,1
Живот	136/95,1	32/71,1	39/97,5	154/96,3
Спина	127/88,8	44/97,8	39/97,5	134/83,8
Боковые поверхности туловища	101/70,6	25/55,6	39/97,5	120/75,0
Нижние конечности	43/30,1	16/35,6	17/42,5	31 19,4

Количество пораженных СК анатомических зон

Количество пораженных анатомических зон	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
1	2/1,4	–	–	–
2	4/2,8	–	–	6/3,8
3	11/7,7	6/13,3	–	20/12,5
4	26/18,2	7/15,6	5/12,5	20/12,5
5	35/24,5	9/20,0	15/37,5	57/35,6
6	52/36,4	13/28,9	14/35,0	47/29,4
7	13/9,0	10/22,2	6/15,0	10/6,2

При анализе количества очагов СК среди больных в сравниваемых группах установлено, что наибольшее их количество было у больных 2-й группы и у больных 3-й группы – 19,6 (11) (Me=29,0, min – 6,0, max – 43,0) и 19,1 (9,5) (Me=23,0, min – 8,0, max – 41,0) очагов соответственно, а наименьшее – у больных 4-й группы – 12,8 (6,8) (Me=15,0, min – 3,0, max – 31,0).

При анализе количества очагов СК в зависимости от анатомической зоны отмечено (Таблица 6.4), что наибольшее количество очагов СК на коже головы и шеи было у больных ХОБЛ – 6,3 (2,5) (Me=5,0, min – 2, max – 12) и у больных с онкопатологией кишечника 2,9 (2,2) (Me=2,0, min – 0, max – 8), наименьшее у больных с дерматологической патологией – 1,7 (1,2) (Me=2,0, min – 0, max – 5).

Таблица 6.4

Количество СК по анатомическим зонам

Анатомическая зона	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Голова/шея	1,7 (1,2) Me=2,0 (0–5)	6,3 (2,5) Me=5,0 (2–12)	2,9 (2,2) Me=2,0 (0–8)	2,2 (1,5) Me=2,0 (0–8)
Верхние конечности	0,7 (0,9) Me=0,0 (0–4)	1,7 (1,6) Me=1,0 (2–12)	0,5 (0,8) Me=0,0 (0–2)	0,5 (0,8) Me=0,0 (0–4)
Грудь	2,5 (1,6) Me=2,0 (0–9)	3,6 (2,0) Me=3,0 (1–10)	2,8 (2,0) Me=2,0 (0–8)	2,5 (1,3) Me=2,0 (0–6)
Живот	2,9 (1,9) Me=3,0 (0–9)	1,4 (1,1) Me=1,0 (0–4)	5,8 (2,5) Me=5,5 (3–12)	2,7 (1,4) Me=2,5 (0–6)
Спина	2,7 (2,1) Me=2,5 (0–9)	3,4 (2,2) Me=3,0 (0–9)	3,3 (1,6) Me=3,0 (1–6)	2,1 (1,5) Me=2,0 (0–8)
Боковые поверхности туловища	2,6 (2,3) Me=2,0 (0–8)	2,7 (8,2) Me =1,0 (0–10)	3,4 (1,7) Me=3,0 (0–8)	2,6 (2,3) Me=2,0 (0–9)
Нижние конечности	0,4 (0,8) Me=0,0 (0–4)	0,5 (0,8) Me=0,0 (0–2)	0,5 (0,7) Me=0,0 (0–2)	0,2 (0,5) Me=0,0 (0–2)
Всего	13,6 (8,2) Me=11,0 (1–38)	19,6 (11) Me=29,0 (6–43)	19,1 (9,5) Me=23,0 (8–41)	12,8 (6,8) Me=15,0 (3–31)

Наибольшее количество очагов СК на коже верхних конечностей было у больных ХОБЛ 1,7 (1,6) (Me=1,0, min – 2, max – 12), наименьшее у больных с онкопатологией кишечника и у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии – 0,5 (0,8) (Me=0,0, min – 0,0 max – 2) и 0,5 (0,8) (Me=0,0, min – 0, max – 4) соответственно.

Наибольшее количество очагов СК на коже груди было у больных ХОБЛ – 3,6 (2,0) (Me=3,0, min – 1, max – 10), наименьшее у больных с дерматологической патологией – 2,5 (1,6) (Me=2,0, min – 0,0, max – 9,0) и у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии – 2,5 (1,3) (Me=2,0, min – 0,0, max – 6,0).

Наибольшее количество очагов СК на коже живота было у больных с онкопатологией кишечника – 5,8 (2,5) (Me=5,5, min – 3,0, max – 12,0), наименьшее у больных ХОБЛ – 1,4 (1,1) (Me=1,0, min – 0,0, max – 4,0)

Наибольшее количество очагов СК на коже спины было у больных ХОБЛ – 3,4 (2,2) (Me=3,0, min – 0,0, max – 9,0) и у больных с онкопатологией кишечника 3,3 (1,6) (Me=3,0, min – 1,0, max – 6,0); при этом обращало на себя внимание то, что, если у больных ХОБЛ очаги СК преимущественно локализовались в верхней трети спины, то у больных с онкопатологией кишечника – в нижней трети спины, наименьшее количество СК на коже спины было у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии – 2,1 (1,5) (Me=2,0, min – 0,0, max – 8,0).

Наибольшее количество очагов СК на коже боковых поверхностях было у больных с онкопатологией кишечника – 3,4 (1,7) (Me=3,0, min – 0,0, max – 8,0), наименьшее у больных с дерматологической патологией и у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии – 2,6 (2,3) (Me=2,0, min – 0,0, max – 8,0) и 2,6 (2,3) (Me=2,0, min – 0,0, max – 9,0) очагов соответственно.

Наибольшее количество очагов СК на коже нижних конечностей было у больных с онкопатологией кишечника – 0,5 (0,7) (Me=0,0, min – 0,0, max – 2,0), наименьшее у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии - 0,2 (0,5) (Me=0,0, min – 0,0, max – 2,0) очагов.

При анализе клинических типов СК установлено, что у больных с онкопатологией кишечника (3-я группа), у больных ХОБЛ (2-я группа) преобладали СК гиперкератотического типа – 413 (54,0%), 455 (51,6%) очагов соответственно. У больных с дерматологической патологией (1-я группа) и у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я

группа) преобладали СК папулезного типа 1053 (54,5%) и 979 (47,6%) очагов соответственно (Рисунок 6.1).

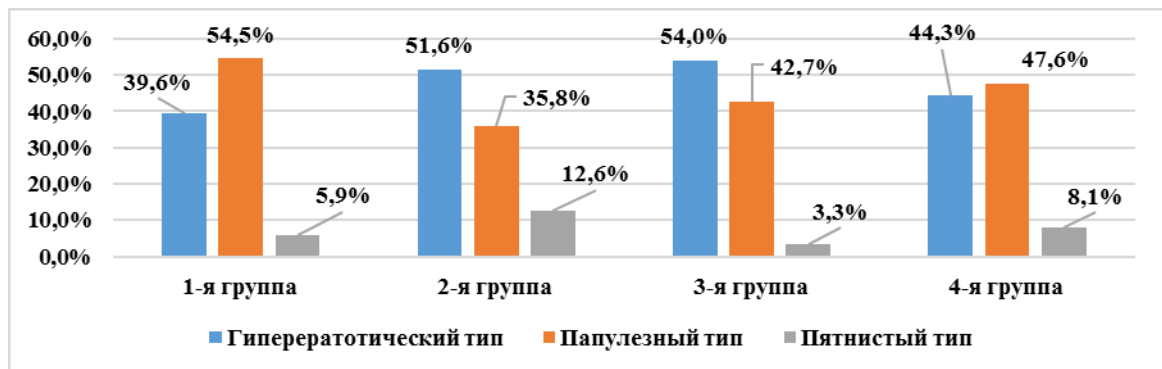


Рисунок 6.1. Клинические разновидности очагов СК

При анализе количества больных в зависимости от размеров очагов СК установлено, что практически во всех группах сравнения преобладали больные с сочетанием средних и крупных очагов СК, при этом наибольшее количество таких больных было в группе с онкопатологией кишечника (3-я группа) – 40 (100,0%) и в группе с ХОБЛ (2-я группа) – 39 (86,8%) больных соответственно. В группе дерматологических больных (1-я группа) практически одинаково часто встречались больные как с сочетанием средних и крупных очагов СК, так и только со средними очагами СК у 68 (47,5%) и у 55 (38,5%) больных соответственно. Обращало на себя внимание, что среди больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа) незначительно преобладали лица с сочетанием мелких и средних очагов СК – 62 (38,7%) больных, а сочетание средних и крупных очагов было лишь у 61 (38,1%) больного (Рисунок 6.2).

При анализе количества очагов СК у больных сравниваемых групп (Таблица 6.5) выявлено, что наибольшее количество очагов среди больных с единичными СК (группа А) было у больных с онкопатологией кишечника (3-я группа) – 9,1 (0,9) (Me=9,0, min – 8,0, max – 10,0) и у больных ХОБЛ (2-я группа) – 9,1 (1,2) (Me=9,5, min – 6,0, max – 10,0), а наименьшее – у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа) – 6,7 (2,1) (Me=7,0, min – 3,0, max – 10,0).

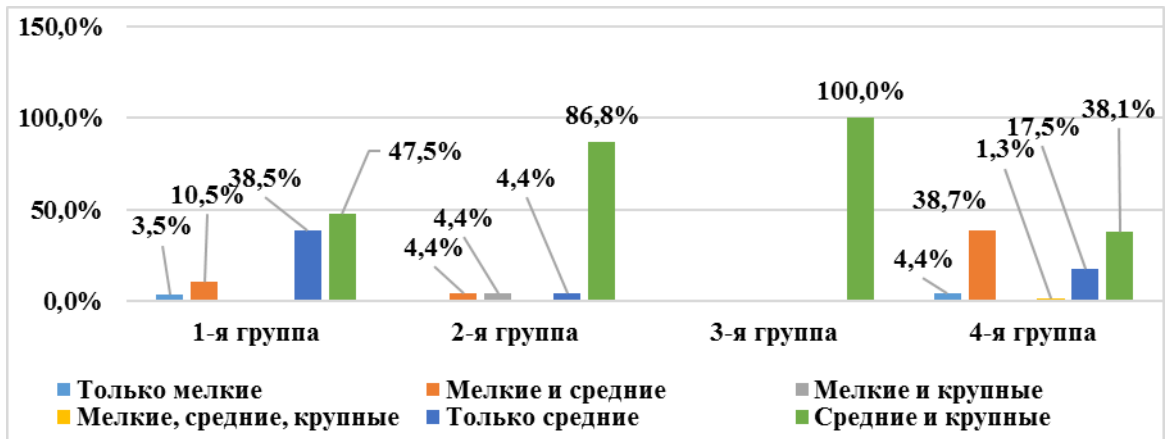


Рисунок 6.2. Количество больных в зависимости от сочетания размеров СК

Таблица 6.5

Среднее количество очагов СК

(M; SD; Me; Min–Max)

Группы сравнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Группа А	7 (1,8) Me=7 (3–10)	9,1 (1,2) Me=9,5 (6–10)	9,1 (0,9) Me=9,0 (8–10)	6,7 (2,1) Me=7,0 (3–10)
Группа Б	20 (6,5) Me=18 (11–38)	25,4 (9,6) Me=27 (11–43)	23,4 (8,1) Me=21,0 (13–41)	17,1 (5,5) Me=15,0 (11–31)

Установлено, что наибольшее количество очагов среди больных с множественными СК (группа Б) было у больных ХОБЛ (2-я группа) – 25,4 (9,6) (Me=27,0, min – 11,0, max – 43,0) и у больных с онкопатологией кишечника (3-я группа) – 23,4 (8,1) (Me=21,0, min – 13,0, max – 41,0), а наименьшее – у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа) – 17,1 (2,1) (Me=15,0, min – 11,0, max – 31,0).

Наиболее часто лёгкое течение СК (ИТ СК от 0 до 3 баллов) наблюдали в 4-й группе – у 35 (30,6%), затем в 1-й группе – у 35 (24,5%), реже во 2-й и 3-й группе – у 9 (22,5%) и у 9 (20,0%) больных соответственно. Среднетяжёлое течение (ИТ СК от 3 до 7 баллов) СК чаще всего было во 2-й группе у 36 (80,0%), затем в 3-й и 1-й группе у 31 (77,5%) и у 108 (75,5%), реже всего в 4-й группе – у 111 (69,4%) больных соответственно (Таблица 6.6).

Тяжесть течения СК в группах сравнения

Тяжесть течения СК	1- группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Лёгкая	35/24,5	9/20,0	9/22,5	49/30,6
Среднетяжёлая	108/75,5	36/80,0	31/77,5	111/69,4

Установлено, что лёгкое течение у больных с единичными очагами СК наиболее часто было в 3-й группе у 6 (50,0%), затем в 4-й группе у 29 (44,6%) и реже всего в 2-й и 1-й группах у 7 (43,8%) и у 30 (43,5%) больных соответственно. У больных с множественными очагами СК лёгкое течение наиболее часто было в 4-й группе – у 20 (21,1%), затем в 3-й – у 3 (10,7%), реже всего в 2-й и 1-й группах – у 2 (6,9%) и у 5 (6,8%) больных соответственно. Среднетяжёлое течение СК у больных с единичными очагами СК чаще было в 1-й группе у 39 (56,5%), затем в 2-й и 4-й группе у 9 (56,2%) и у 39 (55,4%), реже всего в 3-й группе у 6 (50,0%) больных соответственно. У больных с множественными очагами СК среднетяжёлое течение чаще всего было в 1-й и 2-й группе у 69 (93,2%) и у 27 (93,1%), затем в 3-й группе у 25 (89,3%), реже всего в 4-й группе у 69 (78,9%) больных соответственно (Таблица 6.7).

Таблица 6.7

Тяжесть течения СК в группах сравнения

Тяжесть течения СК	1- группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
Лёгкая	30/43,5	5/6,8	7/43,8	2/6,9	6/50,0	3/10,7	29/44,6	20/21,1
Среднетяжёлая	39/56,5	69/93,2	9/56,2	27/93,1	6/50,0	25/89,3	39/55,4	69/78,9

Наиболее часто лёгкую степень выраженности ДсП СК (ДсИ от 0 до 1,49 баллов) наблюдали в 4-й и 1-й группах – у 64 (41,3%) и у 59 (41,3%), редко в 3-й группе – у 2 (5,0%), а во 2-й группе такие больные отсутствовали. Средняя степень выраженности ДсП СК (ДиИ от 1,5 до 2,49 баллов) чаще всего была во

2-й группе у всех 45 (100,0%), затем в 3-й у 38 (95,0%) и реже всего в 4-й и 1-й группах у 96 (58,7%) и у 84 (58,7%) больных соответственно (Таблица 6.8).

Таблица 6.8

Степень выраженности ДсП в группах сравнения у больных СК

Степень выраженности ДсП	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Лёгкая	59/41,3	–	2/5,0	64/41,3
Средняя	84/58,7	45/100	38/95,0	96/58,7

Установлено, что лёгкая степень выраженности ДсП у больных с единичными очагами СК наиболее часто была в 1-й группе у 41 (59,4%), затем в 4-й группе у 37 (56,9%) и реже всего в 3-й группе у 1 (8,3%) больных соответственно. У больных с множественными очагами СК лёгкая степень выраженности ДсП наиболее чаще была в 4-й группе у 27 (28,4%), затем в 1-й – у 18 (24,3%), реже всего в 3-й у 1 (3,6%) больных соответственно. Средняя степень выраженности ДсП у больных с единичными очагами СК чаще была во 2-й группе у 16 (100,0%), затем в 3-й у 11 (91,6%), реже всего в 4-й и 1-й группах у 28 (41,1%) и у 28 (40,6%) больных соответственно. У больных с множественными очагами СК средняя степень выраженности ДсП чаще всего была во 2-й группе у 29 (100,0%), затем в 3-й группе у 27 (96,4%), реже в 1-й группе у 56 (75,7%) и наиболее редко в 4-й группе – у 68 (71,6%) больных соответственно (Таблица 6.9).

Таблица 6.9

Степень выраженности ДсП в группах сравнения у больных СК

Степень выраженности ДсП	1- группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
Лёгкая	41/59,4	18/24,3	–	–	1/8,3	1/3,6	37/56,9	27/28,4
Средняя	28/40,6	56/75,7	16/100	29/100	11/91,6	27/96,4	28/41,1	68/71,6

Наиболее высокое среднее значение ИТ СК (Таблица 6.10) было у больных 1-й группы – 3,8 (1,0) (Me=3,8, min – 1,25, max – 6,0), затем у больных 2-й и 4-й группы – 3,5 (0,6) (Me=3,5, min – 1,5, max – 5,25) и 3,5 (0,6) (Me=3,5, min – 2,0, max – 5,0), наиболее низкое у больных 3-й группы – 3,4 (0,7) (Me=3,3, min – 2,0,

max – 5,0) балла соответственно, однако статистически значимые различия были лишь между 1-й и 4-й группой ($p=0,01$)

Наиболее высокое среднее значение ДсИ СК (Таблица 6.10) было у больных 3-й группы – 1,9 (0,2) ($Me=1,9$, min – 1,5, max – 2,45), затем среди больных 3-й группы – 1,6(0,2) ($Me=7,0$, min – 1,4, max – 21), наиболее низкие значения были у больных 1-й и 4-й групп 1,5 (0,2) ($Me=1,6$, min – 1,0, max – 1,9) и 1,5 (0,1) ($Me=1,6$, min – 1,2, max – 1,8) балла соответственно. При этом показатели 2-й группы были статистически значимо выше, чем у больных 1-й ($p < 0,000001$), 3-й ($p=0,000007$) и 4-й групп ($p < 0,000001$), а показатели 3-й группы были выше, чем 1-й ($p=0,03$) и 4-й ($p=0,02$), показатели 1-й и 4-й группы были однородны ($p=1,0$).

Таблица 6.10

Значение диагностических индексов у больных в группах сравнения

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ИТ СК	3,8 (1,0) $Me=3,8$ (1,25–6,0)	3,5 (0,6) $Me=3,5$ (1,5–5,25)	3,4 (0,7) $Me=3,3$ (2,0–5,0)	3,5 (0,6) $Me=3,5$ (2,0–5,0)
ДсИ СК	1,5 (0,2) $Me=1,6$ (1,0–1,9)	1,9 (0,2) $Me=1,9$ (1,5–2,45)	1,6 (0,2) $Me=1,6$ (1,4–2,1)	1,5 (0,1) $Me=1,6$ (1,2–1,8)

Установлено, что наиболее высокое среднее значение ИТ СК было у больных с единичными очагами СК (Таблица 6.11), в 1-й и 3-й группах – 3,4 (1,0) ($Me=3,3$, min – 1,25, max – 5,5) и 3,4 (1,0) ($Me=3,25$ min – 2,75, max – 4,75), затем в 4-й группе – 3,3 (0,7) ($Me=3,5$, min – 2,0, max – 4,75) и наименьшее во 2-й – 3,1 (0,6) ($Me=3,4$, min – 1,5, max – 3,75) балла соответственно, статистически группы были однородны ($p=1,0$). У больных с множественными очагами СК наиболее высокое среднее значение ИТ СК было в 1-й группе – 4,2 (0,8) ($Me=4,3$, min – 3,0, max – 6,0), затем во 2-й и в 4-й – 3,7 (0,5) ($Me=3,8$, min – 3,0, max – 5,25) и 3,6 (0,6) ($Me=3,8$, min – 2,25, max – 5,0), наименьшее в 3-й – 3,4 (0,8) ($Me=3,25$, min – 2,0, max – 5,0) балла соответственно, данный показатель у больных 1-й группы был статистически значимо выше, чем в 3-й и 4-й группах ($p < 0,05$), остальные группы между собой не отличались ($p > 0,05$).

Установлено, что наиболее высокое среднее значение ДСИ СК (Таблица 6.11) было у больных с единичными очагами СК во 2-й группе – 1,9 (0,2) (Me=1,9, min – 1, 5, max – 2,3), затем в 3-й группе – 1,6 (0,1) (Me=1,6, min – 1,4, max – 1,7) и наименьшее в 1-й и 4-й группах – 1,4 (0,2) (Me=1,4, min – 1,0, max – 1,8) и 1,4 (0,2) (Me=1,4, min – 1,2, max – 1,8) балла соответственно, при этом показатели 2-й группы были статистически значимо выше, чем у больных 1-й ($p < 0,000001$), 3-й ($p=0,007$) и 4-й групп ($p < 0,000001$), показатели 1-й, 3-й и 4-й группы были между собой однородны ($p=1,0$).

У больных с множественными очагами СК наиболее высокое среднее значение (Таблица 6.11) ДСИ было во 2-й группе – 1,9 (0,2) (Me=1,9, min – 1, 5, max – 2,45), затем в 3-й группе – 1,7 (0,2) (Me=1,7, min – 1,5, max – 2,1) и наименьшее в 4-й и 1-й группах – 1,6 (0,1) (Me=1,6, min – 1,2, max – 1,7) и 1,6 (0,2) (Me=1,7, min – 1,2, max – 1,9) балла соответственно; при этом показатели 2-й группы были статистически значимо выше, чем у больных 1-й ($p < 0,000002$), 3-й ($p=0,01$) и 4-й групп ($p < 0,000001$), показатели 1-й, 3-й и 4-й группы были между собой однородны ($p=1,0$).

Таблица 6.11

Значение диагностических индексов у больных в группах сравнения

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	Ед.	Мж.	Ед.	Мж.	Ед.	Мж.	Ед.	Мж.
ИТ СК	3,4 (1,0) Me=3,3 (1,25–5,5)	4,2 (0,8) Me=4,3 (3,0–6,0)	3,1 (0,6) Me=3,4 (1,5–3,75)	3,7 (0,5) Me=3,8 (3,0–5,25)	3,4 (1,0) Me=3,25 (2,75–4,75)	3,4 (0,8) Me=3,25 (2,0–5,0)	3,3 (0,7) Me=3,5 (2,0–4,75)	3,6 (0,6) Me=3,8 (2,25–5,0)
ДСИ СК	1,4 (0,2) Me=1,4 (1,0–1,8)	1,6 (0,2) Me=1,7 (1,2–1,9)	1,9 (0,2) Me=1,9 (1,5–2,3)	1,9 (0,2) Me=1,9 (1,5–2,45)	1,6 (0,1) Me=1,6 (1,4–1,7)	1,7 (0,2) Me=1,7 (1,5–2,1)	1,4 (0,2) Me=1,4 (1,2–1,8)	1,6 (0,1) Me=1,6 (1,2–1,7)

Таким образом, проведенный анализ выявил различия в особенностях клиники и течения СК среди сравниваемых групп, так показано, что у больных ХОБЛ (2-я группа) и у больных с онкопатологией кишечника (3-я группа) СК носил более тяжёлый и распространённый характер.

Выводы к разделу 6:

1 У всех больных, у которых СК развился в возрасте до 30 лет, были выявлены метаболические нарушения, при этом среди больных, у которых первые очаги СК появились в возрасте старше 60 лет, метаболические нарушения выявлены не были.

2 Толчкообразное течение выявлено у 79 (20,4%) больных, в т.ч. у 29 (62,2%) больных с онкопатологией кишечника, у 9 (20,0%) больных ХОБЛ с СК, у 19 (13,3%) больных СК с дерматологической патологией, и лишь у 21 (13,1%) больных без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии. При этом установлено, что у больных СК с онкопатологией кишечника резкое появление новых СК было на фоне уже имеющих в среднем возрасте 62,2 (11,5) (Me=64,0, min – 35, max – 80) лет, и в среднем на 2,1 (0,6) года предшествовало выявлению онкологического процесса у этих больных. Установлено, что всех больных, у которых в анамнезе было толчкообразное появление очагов СК за исключением больных с онкопатологией кишечника, были выявлены метаболические нарушения.

3 Выявлено, что практически у всех больных ХОБЛ – у 44 (97,8%) СК поражал кожу головы/шеи, груди и спины; у 39 (97,5%) больных с онкопатологией кишечника – кожу живота, спины и боковых поверхностей туловища.

4 Установлено, что наиболее распространенный характер СК носил у больных с онкопатологией кишечника у больных ХОБЛ, поражая одновременно минимум четыре и три анатомических зоны.

5 Установлено, что наибольшее количество СК было у больных ХОБЛ и у больных с онкопатологией кишечника – 19,6 (11) (Me=29,0, min – 6,0, max – 43,0) и 19,1 (9,5) (Me=23,0, min – 8,0, max – 14,0) очагов соответственно, а наименьшее – у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии – 12,8 (6,8) (Me=15,0, min – 3,0, max – 31,0).

6 Установлено, что у больных с онкопатологией кишечника, у больных ХОБЛ преобладали СК гиперкератотического типа – 413 (54,0%) и 455 (51,6%) очагов соответственно. У больных с дерматологической патологией и у больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии преобладали СК папулёзного типа 1053 (54,5%) и 979 (47,6%) очагов соответственно.

7 Установлено, что практически во всех группах сравнения преобладали больные с сочетанием средних и крупных очагов СК, при этом наибольшее количество таких больных было в группе с онкопатологией кишечника – 40 (100,0%) и в группе с ХОБЛ – 39 (86,8%) больных соответственно, а среди больных СК без ХОБЛ дерматологической и онкологической патологии, наоборот, незначительно преобладали лица с сочетанием мелких и средних очагов СК – 62 (38,7%) больных.

По материалам раздела опубликованы следующие статьи:

1 Проценко, О. А. Топографические особенности дерматоскопической картины себорейного кератоза [Текст] / О. А. Проценко, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 3 (25). – С. 10–13.

2 Особенности клиники себорейного кератоза у больных с ХОБЛ [Текст] / Т. В. Проценко [и др.] // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 2 (28). – С. 30–35.

3 Влияние тревожно-депрессивных расстройств на возникновение синдрома обструктивного апноэ сна и кардиоваскулярный риск у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины, научно-практический журнал. – 2020. – Т. 29, № 4. – С. 380–385.

4 Влияние тревожно-депрессивного синдрома на кардио-респираторный риск у пациентов с ХОБЛ на фоне сопутствующей патологии [Текст] / Н. Е.

Моногарова [и др.] // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 3 (29). – С. 13–21.

5 Возможности сомнологического исследования у пациентов с саркоидозом легких и кожи [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2021. – № 1 (31). – С. 40–46.

6 Проценко, Т. В. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза у больных дерматологического профиля [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион, Н. П. Охрименко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – № 1 (169). – С. 83 – 92.

7 Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза у больных с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т. В. Проценко [и др.] // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии – 2022. – № 2 (170). – С. 181–188. Соискателем выполнен сбор материала, анализ результатов.

8 Дерматоскопические признаки и эхокартина кожи лица при некоторых хронических дерматозах [Текст] / Т. В. Проценко [и др.] // Старение: мультидисциплинарный профессиональный врачебный подход к коррекции возрастных изменений : материалы межрегиональной конференции с международным участием, 27 июня 2019 г. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 18–20.

9 Провизион, А. Н. Особенности сатурации у больных себорейным кератозом на фоне коморбидности [Текст] / А. Н. Провизион // Университетская клиника: научно-практический журнал. – 2020. – Приложение – С. 427–428.

10 Проценко, О. А. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза [Текст] / О. А. Проценко, А. Н. Провизион // Старение: мультидисциплинарный профессиональный врачебный подход к коррекции возрастных изменений : материалы межрегиональной конференции с международным участием, 27 июня 2019 г. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 15–16.

РАЗДЕЛ 7

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
СЕБОРЕЙНЫМ КЕРАТОЗОМ

Клинико-генетические сопоставления проведены по результатам исследования полимеразноцепной реакцией 2 генов rs1800471 гена TGF β 1 и rs2227984 гена EGFR.

В настоящее время актуальны исследования, посвященные изучению взаимосвязи пролифераций кожи с генетическими особенностями пациентов. Считают, что одним из перспективных направлений таких исследований является оценка ассоциаций генетических полиморфизмов с различными аспектами эпидермальной гиперплазии, меланогенеза, неоваскулогенеза, воспалительных реакций при опухолевом процессе [66, 67, 118, 175, 186, 207, 208, 287, 297, 300, 363]. Обнаружение генетических маркеров, связанных с клинико-патогенетическими особенностями СК, позволили бы прогнозировать развитие и риск прогрессирования заболевания еще на ранних стадиях.

СК представляет собой не только значительный косметический дефект, но и имеет признаки злокачественной трансформации и паранеопластического процесса [53, 141, 210, 295, 364]. При иммуногистохимическом исследовании маркеров пролиферации кожи при СК выявлена повышенная экспрессия p16, EGFR и p63, что отражало нарушения клеточного цикла с прогрессированием заболевания и возможной малигнизацией [4, 208, 258, 279 318, 334,]. В работе [300] показано, что обнаруженные при СК онкоассоциированные мутации E542K, E545K, H1047R онкогена PIK3CA и гиперэкспрессия онкопротеина bcl-2, свидетельствовали о процессах малигнизации. По мнению [119, 120], появление множественных СК на коже шеи, лица и туловища при синдроме Лезера–Трела рассматривают как дополнительный или факультативный маркер злокачественных опухолей внутренних органов. Важными факторами, участвующими в развитии синдрома Лезера–Трела, являются цитокины, которые продуцируются злокачественными новообразованиями, влияя на пролиферацию

кератиноцитов и быстрый рост опухоли [203, 254, 276, 299, 304]. К таким цитокинам относят ростовые факторы: трансформирующий фактор роста, эпидермальный фактор роста, васкулоэндотелиальный фактор роста и др. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – гликопротеин с молекулярной массой 170 кДа трансмембранной локализации является продуктом одного из онкогенов семейства *erb-c-erbB1* и относится к числу рецепторных тирозинкиназ - важных регуляторов клеточной пролиферации и злокачественной трансформации [287, 297, 300, 363]. Ген EGFR локализован на коротком плече 7-й хромосомы в локусе 7p11.2 и состоит из 28 экзонов. Ген EGFR экспрессируется в норме во многих типах тканей, взаимодействует с множеством метаболитов, управляет митогенными сигналами, поступающими в клетки [370]. Специфическое связывание с лигандом приводит к димеризации и аутофосфорилированию EGFR и активации его тирозинкиназного домена [9, 10, 207, 208].

Функциональный полиморфизм гена EGFR может в той или мере влиять на эффективность и направленность митогенеза и пролиферации. Полиморфизм rs2227984 гена EGFR сопровождается нуклеотидной заменой А на Т в положении 2073 и приводит к расщеплению фрагмента «дикого» типа размером 207 bp на фрагменты 150 bp и 57 bp. Это приводит к формированию редуцированной формы EGFR с посттранскрипционными изменениями в трансмембранном домене, что не позволяет выполнять ему функции рецептора [287, 297, 300, 363]. Нарушение связывания рецепторной тирозинкиназы EGFR приводит к дерегуляции внутриклеточных сигнальных каскадов с участием генов RAS-RAF-МЕК-ERK-МАРК и PI3K/Akt, что сопровождается нарушением генетической экспрессии, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, ангиогенеза [66, 67, 118, 175, 186, 207, 208, 287, 297, 300, 363].

Одними из регуляторных пептидов клеточной пролиферации являются факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и эпидермальный фактор роста, участвующие в инициации и хронизации воспаления, а также в ремоделировании кожи [66, 67, 118, 175, 186, 207, 208, 287, 297, 300, 363]. Изучение полиморфизмов кодирующих их генов, является важной

задачей при исследовании механизмов развития, течения заболевания и выявления предрасположенности к данной патологии [66, 67, 118, 175, 186, 207, 208, 287, 297, 300, 363].

TGF- β 1 – гомодимерный белок с молекулярной массой 25 кДа, являясь многофункциональным цитокином, имеет существенное влияние на клеточную дифференцировку и ингибирование роста, стимуляцию внеклеточного матрикса, ангиогенез, иммуносупрессию и иммуномодуляцию [253]. Передача сигналов опосредована его трансмембранными рецепторами, которые обладают серин/треонинкиназной активностью [66, 67, 118, 175, 186, 207, 208, 287, 297, 300, 363]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что влияние TGF- β 1 на дифференцировку Th1 и Th2, макрофагов и дендритных клетках, определяет его роль в модуляции различных типов воспалительных заболеваний кожи, пролиферации эпидермальных клеток и заживлении ран [359]. Ген TGF- β 1 расположен на длинном плече хромосомы 19 в локусе 19q13.2, состоит из 7 экзонов и 6 интронов. Наибольший интерес представляет полиморфный вариант rs1800471 гена TGF- β 1 с заменой в 25 кодоне (C+915G) аргинина на пролин в синтезируемом белке. Известно, что полиморфные варианты rs1800471 гена TGF- β 1 связаны с различным уровнем продукции TGF- β 1, что соответственно, приводит к различной степени влияния индуцирующего сигнала на развитие клеточной пролиферации, фиброза и неоваскулогенеза [332, 336].

Обследовано 97 пациентов СК 4-й группы в возрасте от 25 до 86 лет, среди которых было 41 (42,3%) мужчина и 56 (57,7%) женщин. Контрольная группа включала 22 человека, отобранных по возрасту и половой принадлежности, аналогичным основной группе, без СК.

Распределение частот генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1 и оценку соответствия популяционного равновесия Харди–Вайнберга проводили в контрольной группе и группе больных с СК. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга не было выявлено ни для одной из изученных выборок (Таблица 7.1).

Распределение генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGFβ1 в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга в группах сравнения

Генотипы	4-я группа, n=97, абс/%	Контроль, n= 22, абс/%
Arg/Arg	81/83,5	13/59,1
Arg/Pro	15/15,5	9/40,9
Pro/Pro	1/1	–
	$\chi^2=0,105; p=0,99$	$\chi^2=1,455; p=0, 51$

Оценка генетического риска для rs1800471 гена TGFβ1 проведена путём парных сравнений распределения генотипов Arg/Arg, Arg/Pro и Pro/Pro и аллелей Arg и Pro у больных с СК и в контрольной группе (Таблица 7.2). Обнаружены достоверные различия в разнице частот для генотипа Arg/Arg, его увеличение в 1,4 раза повышало шансы развития СК в 3,5 раза (ОШ=3,51; 95% ДИ 1,283–9,574). При этом для генотипов Arg/Pro и Pro/Pro значимых различий в распределении частот обнаружено не было.

Анализ разницы частот по аллелям Arg и Pro выявил повышение риска развития СК, связанного с предковой аллелью Arg (ОШ=2,68; 95% ДИ 1,104–6,491) и сопряженную с ним утрату свойств минорной аллели Pro (ОШ=0,37; 95% ДИ 0,154–0,906). Таким образом, к генетическому риску развития СК следует относить увеличение частоты генотипа Arg/Arg и аллели Arg rs1800471 гена TGFβ1.

У больных СК наиболее часто встречался гомозиготный предковый генотип Arg/Arg, что повышало вероятность развития эпидермальной гиперплазии, неоваскулогенеза на фоне гиперпродукции фактора роста TGFβ1. Данный факт указывал на важный вклад полиморфизма гена TGFβ1 в индивидуальные различия больных по характеру течения СК вследствие различной экспрессии кодируемого цитокина, что позволит прогнозировать развитие СК и проводить необходимые профилактические мероприятия для его предотвращения.

Распределения частот генотипов и аллелей rs1800471 гена TGFβ1 и их влияние на риск развития СК и степень ассоциации с заболеванием

Генотипы/ аллели	Группы		χ^2	p	ОШ	95% ДИ
	4-я группа, n=97, абс/%	Контроль, n= 22, абс/%				
Arg/Arg	81/83,5	13/59,1	7,34	0,027	3,51	1,283–9,574
Arg/Pro	15/15,5	9/40,9			0,26	0,096–0,727
Pro/Pro	1/1,0	0/0,0			–	–
Arg	177/91,2	35/79,5	5,04	0,026	2,68	1,104–6,491
Pro	17/8,8	9/20,5			0,37	0,154–0,906

В дальнейшем клинико-генетические сопоставления проводили у больных с различным количеством очагов СК (Таблица 7.3): единичными (4А группа) и множественными (4Б группа) очагами. Установлено, что генотип Arg/Arg был у 56 (88,9%) больных 4Б группы и лишь у 25 (73,5%) больных 4А группы СК ($\varphi=1,89$, $p=0,02$). Генотип Arg/Pro был у 8 (23,6%) больных 4А группы и лишь у 7 (11,1%) больных 4Б группы ($\varphi=1,57$, $p > 0,05$). Примечательно, что генотип Pro/Pro был выявлен лишь у 1 (2,9%) больного 4А группы, а во 4Б группе таких больных выявлено не было.

Таблица 7.3

Распределения частот генотипов rs1800471 гена TGFβ1 среди больных СК в группах сравнения

Генотипы	Всего, абс/%	4А группа, n=34, абс/%	4Б группа, n=63, абс/%
Arg/Arg	81/83,5	25/73,5	56/88,9*
Arg/Pro	15/15,5	8/23,6	7/11,1
Pro/Pro	1/1,0	1/2,9	–

* – статистически значимые отличия между группами
(φ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Таким образом, у больных множественными очагами СК чаще встречался гомозиготный генотип Arg/Arg, что указывало на его непосредственное влияние

на скорость эпидермальной гиперплазии и гиперпродукцию фактора роста TGFβ1, проявлявшихся тенденцией к возникновению большого количества очагов СК.

Распределение частот генотипов полиморфизма rs2227984 гена EGFR и оценку соответствия популяционного равновесия Харди–Вайнберга проводили в контрольной группе и в 4-й группе больных. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга не было выявлено ни для одной из изученных выборок (Таблица 7.4).

Таблица 7.4

Распределение генотипов полиморфизма rs2227984 гена EGFR в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга в группах сравнения

Генотипы	4-я группа, абс/%	Контроль, абс/%
A/A	16/16,5	6/27,3
A/T	41/42,3	13/59,1
T/T	40/41,2	3/13,6
	$\chi^2=0,96; p=0,65$	$\chi^2=0,917; p=0,66$

Анализ распределения генотипов и аллелей rs2227984 гена EGFR между больными с СК и лицами контрольной группы (Таблица 7.5) показал отсутствие связи генотипов с заболеванием ($\chi^2=6,03; p=0,051$) и, в тоже время, выявил статистически значимую связь с частотами аллелей ($\chi^2=5,45; p=0,021$).

Оценка генетического риска для rs2227984 гена EGFR проведена путём парных сравнений распределения генотипов AA, AT и TT и аллелей А и Т у больных в 4-й группе и в контрольной группе. Обнаружены достоверные различия в разнице частот для генотипа TT ($\chi^2=5,92; p=0,015$), её увеличение повышало шансы развития СК почти в 4,5 раза (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,232–16,034). При этом для генотипов AA и AT значимых различий в распределении частот обнаружено не было ($\chi^2=1,38; p=0,21$ и $\chi^2=2,05; p=0,153$ соответственно). Анализ разницы частот по аллелям А и Т выявил повышение шансов развития СК, связанного с минорной аллелью Т (ОШ=2,18; 95% ДИ 1,12 - 4,23) и сопряженную с ним утрату протективных свойств А-аллели дикого типа (ОШ=0,62; 95% ДИ 0,41–0,93). Таким образом, к генетическому риску развития СК следует относить увеличение частот генотипа TT и аллели Т полиморфизма rs2227984 гена EGFR.

Полученные результаты позволили установить, что риск высокой пролиферативной активности кератиноцитов при СК связан с Т-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR.

Таблица 7.5

Распределения частот генотипов и аллелей rs2227984 гена EGFR и их влияние на развитие СК и степень ассоциации с заболеванием в группах сравнения

Генотипы/ аллели	Группы		χ^2	<i>p</i>	ОШ	95 % ДИ
	4-я группа, n=97, абс/%	Контроль, n= 22, абс/%				
А/А	16/16,5	6/27,3	6,026	0,051	0,527	0,179–1,552
А/Т	41/42,3	13/59,1			0,507	0,198–1,298
Т/Т	40/41,2	3/13,6			4,444	1,232–16,034
А	73/37,6	25/56,8	5,453	0,021	0,459	0,236–0,89
Т	121/62,4	19/43,2			2,181	1,123–4,234

Так у 121 (62,4%) больных с СК с наличием минорной Т-аллели обнаруживали множественное распространение кератом на коже и в более молодом возрасте в сравнении с носителями А-аллели.

При анализе полиморфизма rs2227984 гена EGFR (Таблица 7.6) у больных СК с единичными (4А группа) и множественными очагами СК (4Б группа) установлено, что генотип Т/Т был у 30 (47,6%) больных 4Б группы и лишь у 10 (29,4%) больных 4А группы СК ($\varphi=1,77$, $p=0,03$). Генотип А/Т был у 15 (44,1%) больных 4А группы и лишь у 26 (41,3%) больных 4Б группы ($\varphi=0,27$, $p >0,05$). Обращало внимание, что генотип А/А чаще встречался среди больных 4А группы, чем среди 4Б группы у 9 (26,5%) и 7 (11,1%) больных соответственно группы ($\varphi=1,89$, $p=0,02$).

Распределения частот генотипов rs2227984 гена EGFR среди больных в группах сравнения

Генотипы	Всего, n=97, абс/%	4А группа, n=34, абс/%	4Б группа, n=63, абс/%
А/А	16/16,5	9/26,5	7/11,1*
А/Т	41/42,3	15/44,1	26/41,3
Т/Т	40/41,2	10/29,4	30/47,6*

* – статистически значимые отличия между группами
(ϕ – критерий Фишера $p < 0,05$)

Таким образом, учитывая связь полиморфизма rs2227984 гена EGFR с изменением клеточной биологической активности и риском канцерогенеза, следует принимать во внимание, что наличие минорной Т-аллели rs2227984 гена EGFR в генотипе пациентов с СК является основанием для онконастороженности и ранней диагностики пролифераций кожи.

Выводы к разделу 7:

1. Показано, что генетический риск развития СК ассоциирован с генотипом Arg/Arg и Arg -аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1.
2. Установлено, что увеличение генотипа Arg/Arg гена TGFB1 в 1,4 раза повышает риск развития СК в 3,5 раза.
3. Выявлено, что гомозиготный предковый генотип Arg/Arg гена TGFB1 повышает вероятность развития эпидермальной гиперплазии, неоваскулогенеза на фоне гиперпродукции фактора роста TGF β 1.
4. Показано, что генотип Arg/Arg гена TGFB1 чаще был у больных с множественными очагами СК, чем с единичными – 56 (88,9%) и у 25 (73,5%) больных соответственно ($\phi=1,89$, $p=0,02$)
5. Установлено, что увеличение генотипа Т/Т гена EGFR увеличивало риск развития СК почти в 4,5 раза (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,232–16,034).

6. Генетический риск развития СК ассоциирован с Т-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR и сопровождается увеличением частоты генотипа ТТ и частоты Т-аллели.

7. Выявлено, что генотип Т/Т гена EGFR чаще был у больных с множественными очагами СК, чем с единичными у 30 (47,6%) и у 10 (29,4%) больных соответственно ($\phi=1,77$, $p=0,03$).

8. Исследование полиморфизмов генов TGF β 1 и EGFR и выявление особенностей экспрессии кодируемых ими цитокинов позволит прогнозировать риск развития СК и персонифицировать лечебно-реабилитационную программу ведения больных.

По материалам раздела опубликованы следующие статьи:

1 Проценко, Т. В. Полиморфизм Rs1800471 гена TGFB1 при себорейном кератозе [Текст] / Т. В. Проценко, М. С. Кишеня, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2022. – № 1 (35). – С. 4–7.

2 Проценко, Т. В. Влияние полиморфизма rs2227984 гена EGFR на развитие себорейного кератоза [Текст] / Т. В. Проценко, М. С. Кишеня, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2022. – № 2 (36). – С. 15–20.

РАЗДЕЛ 8

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
СЕБОРЕЙНЫМ КЕРАТОЗОМ

Анализ результатов исследования абсолютного и относительного количества лейкоцитов у пациентов с СК (4-я группа) и лиц контрольной группы не показал статистически достоверных различий. Показатели лейкоцитов находились в пределах нормы и составляли 4,0–9,0·Г/л.

Имунофенотипирование основано на реакции специфического связывания моноклональных антител с антигенами. На поверхности лимфоцитов определяли маркеры дифференциации, называемых CD-антигенами (кластеры дифференцировки, Cluster of Differentiation). Практически все зрелые Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности CD3 маркерные молекулы, поэтому уровень CD3⁺ клеток является интегральным показателем Т-клеточного звена иммунитета. Иммунологический маркер CD3 связан с антигенраспознающим рецептором (TCR) на поверхности Т-лимфоцитов, участвует в активации Т-лимфоцитов.

Анализ экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках позволил выявить ряд закономерностей: у больных с СК (4-я группа) при сравнении с контрольной группой выявлено уменьшение доли иммунокомпетентных клеток. Результаты сравнительного анализа количества эффекторных клеток клеточного и гуморального иммунитета, а также натуральных киллеров как маркеров неспецифической защиты, представлены в Таблице 8.1.

Абсолютное содержание CD3⁺ клеток в периферической крови у больных СК (4-я группа) было статистически значимо ниже в 2,7 раза ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой, установленное с помощью критерия Манна-Уитни. Угнетение пролиферации Т-лимфоцитов в целом указывало на иммунодепрессивный характер Т-лимфоцитарного звена, что играло ключевую

роль в определении направленности реакций клеточного и гуморального иммунитета при СК.

Таблица 8.1

Сравнительный анализ показателей иммунологического статуса у больных с СК и лиц контрольной группы

Показатель, Ме (Q1–Q3) min-max	Контрольная группа, n=32	4-я группа, n=62	U, p
CD3, Г/л	1,51 (1,46;1,56) 1,34–1,64	0,56 (0,45;0,73) 0,21–1,05	z=7,92, p<0,001
CD4, Г/л	0,62 (0,57;0,67) 0,41–0,81	0,25 (0,19;0,33) 0,07–0,6	z=7,66; p<0,001
CD8, Г/л	0,36 (0,33;0,38) 0,29–0,44	0,26 (0,21;0,33) 0,09–0,56	z=4,65; p<0,001
CD4/CD8	1,78 (1,64;1,95) 1,0–2,19	0,95 (0,86;1,01) 0,62–1,52	z=7,67; p<0,001
CD16, Г/л	0,21 (0,16;0,34) 0,04–0,57	0,21 (0,16;0,29) 0,07–0,73	z=0,081; p=0,94
CD22, Г/л	0,28 (0,14;0,35) 0,07–0,56	0,18 (0,16;0,21) 0,11–0,33	z=2,59; p=0,01

Примечания:

U – критерий Манна-Уитни для оценки различий между группами;

Z, p – Z-статистика и достоверность различий

Существенное угнетение хелперной активности лимфоцитов у больных с СК (4-я группа) выразалось в уменьшении доли CD4+ клеток в 2,5 раза (p<0,001) в сравнении с контрольными значениями. Функциональная активность Т-хелперов определяет направленность иммунного ответа, а также и его эффективность, что связано с продукцией цитокинов. Функциональное состояние CD4+клеток оценивают для Т-хелперов 1 типа (Th1) по секреции IFN- γ , а для Т-хелперов 2 типа (Th2) – по секреции IL-4, которые участвуют в реализации про- и противовоспалительных реакций. Таким образом, снижение количества CD4+ клеток у больных с СК могло свидетельствовать об угнетении, в первую очередь, продукции интерферона и нарушении механизмов иммунореактивности провоспалительных эффектов.

CD8+ лимфоциты рассматривают как эффекторные клетки иммунного ответа за счет их цитотоксического эффекта по мишеням иммунной агрессии –

опухолевым и инфицированным клеткам. CD8 рецепторы выступают в роли корцепторов, стабилизируя взаимодействие рецепторов с клетками-мишенями во время иммунного распознавания.

Абсолютное содержание CD8+ клеток достоверно снижалось в 1,4 раза ($p < 0,001$) в группе больных СК (4-я группа) по сравнению с контрольной, хотя величины содержания CD4+ клеток находились в пределах 0,1–0,56 Г/л, что указывало на усиление/активацию механизмов их цитотоксического эффекта на опухолевые и вирус-инфицированные клетки-мишени, лежащего в основе повреждения и видоизменения их антигенных свойств.

Индекс иммунореактивности CD4/CD8 характеризовался достоверным снижением в 1,9 раза ($p < 0,001$) в группе больных с СК (4-я группа) в сравнении с контролем, и отражал проявление иммунодепрессии за счет снижения, в большей степени, хелперной активности и экспрессии CD4+ клеток.

Далее были проанализированы величины CD16+ лимфоцитов – естественных киллеров (NK), совершающих цитотоксическое влияние на инфицированные и опухолевые клетки, однако, в отличие от CD8+, не осуществляющих специфическое иммунное распознавание антигенов мишени. При сравнении медианных значений количества CD16+ клеток между больными СК (4-я группа) и лицами контрольной группы достоверных различий установлено не было ($p = 0,94$), однако, у части больных с СК уровень NK-клеток был выше, чем у лиц контрольной группы, свидетельствуя о тенденции к усилению неспецифической защиты с угнетением экспрессии молекул HLA I клетками-мишенями, выступая в роли «первичных стражей» без специфического иммунного распознавания антигенных структур.

Оценивая диагностическое значение количества В-лимфоцитов по иммунологическому маркеру CD22, можно судить о его роли в реализации гуморального иммунитета с продукцией антител в конечном итоге. При анализе В-лимфоцитарного ростка по уровню экспрессии иммунологического маркера CD22 обнаружено, что у больных с СК (4-я группа) в отличие от лиц без СК имеет место неинтенсивное, но достоверное снижение активации данного ростка с

уменьшением абсолютного количества В-лимфоцитов практически в 1,6 раза ($p=0,034$), что вызывает, в свою очередь, нарушение последовательности и эффективности звеньев гуморального иммунитета с дифференцировкой В-лимфоцитов в плазматические клетки и угнетением антителообразования и ослаблением в конечном итоге иммунной защиты у больных СК.

При сравнительном анализе иммунологического статуса больных СК как с единичными, так и множественными очагами, с лицами контрольной группы, выявлено, что абсолютное содержание CD3+ клеток у больных с единичными и множественными очагами СК достоверно снижалось по сравнению с лицами контрольной группы в 2,5 и 2,8 раза соответственно ($p<0,001$ для обоих клинических вариантов СК). Несмотря на превышение количества CD3+ клеток у больных с единичными очагами СК в сравнении с множественными, признаки статистической достоверности не были определены ($p=0,061$), что свидетельствовало об отсутствии влияния количества CD3+ клеток на характер распространения очагов СК (Таблица 8.2).

Количество CD4+ клеток у больных с единичными и множественными очагами СК достоверно уменьшалось в 2,3 раза ($p<0,001$) и 2,8 раза ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. Снижение хелперной активности в 1,2 раза ($p=0,074$) у больных с множественными очагами СК по сравнению с единичными не являлось достоверным, но имело тенденцию зависимости системного распространения СК на фоне угнетения экспрессии CD4+ клеток.

Уменьшение уровня CD8+ клеток у больных с единичными и множественными очагами СК в 1,3 раза ($p=0,003$) и 1,5 раза ($p<0,001$) по сравнению с контролем являлось достоверным, свидетельствуя об угнетении специфической цитотоксичности для всех больных с СК. При этом установлено значимое снижение CD8+ клеток у больных с множественными очагами СК по сравнению с единичными очагами в 1,17 раза ($p=0,048$), что являлось доказательством более выраженной противовирусной и противоопухолевой иммунодепрессии за счет угнетения эффектов цитотоксичности к клеткам-мишеням.

Сравнительный анализ показателей иммунокомпетентных клеток у больных с единичными и множественными очагами СК и у лиц контрольной группы

Показатель, Me (Q1–Q3) min-max	Контрольная группа n=32 1	4-я группа, n=62		U, p
		Ед. очаги, n=23 2	Мж. очаги, n=39 3	
CD3, Г/л	1,51 (1,46;1,56) 1,34–1,64	0,6 (0,52;0,81) 0,33–1,05	0,54 (0,4;0,67) 0,21–0,86	$z^{1-2}=6,28, p^{1-2}<0,001$ $z^{1-3}=6,28, p^{1-3}<0,001$
		U(2–3): z=1,88; p=0,061		
CD4, Г/л	0,62 (0,57;0,67) 0,41–0,81	0,27 (0,23;0,38) 0,13–0,52	0,22 (0,17;0,32) 0,07–0,57	$z^{1-2}=5,86; p^{1-2}<0,001$ $z^{1-3}=6,06; p^{1-3}<0,001$
		U(2–3): z=1,79; p=0,074		
CD8, Г/л	0,36 (0,33;0,38) 0,29–0,44	0,28 (0,25;0,34) 0,13–0,56	0,24 (0,2;0,33) 0,09–0,44	$z^{1-2}=2,99; p^{1-2}=0,003$ $z^{1-3}=4,23; p^{1-3}<0,001$
		U(2–3): z=1,98; p=0,048		
CD4/CD8	1,78 (1,64;1,95) 1,0–2,19	0,96 (0,9;1,0) 0,81–1,38	0,94 (0,84;1,02) 0,63–1,52	$z^{1-2}=3,91; p^{1-2}<0,001$ $z^{1-3}=6,0; p^{1-3}<0,001$
		U(2–3): z=0,64; p=0,52		
CD16, Г/л	0,21 (0,16;0,34) 0,04–0,57	0,23 (0,17;0,37) 0,12–0,73	0,21 (0,14;0,28) 0,07–0,69	$z^{1-2}=-0,84; p^{1-2}=0,4$ $z^{1-3}=0,89; p^{1-3}=0,37$
		U(2–3): z=1,62; p=0,1		
CD22, Г/л	0,28 (0,14;0,35) 0,07–0,56	0,21 (0,17;0,23) 0,12–0,33	0,17 (0,15;0,2) 0,11–0,32	$z^{1-2}=1,57; p^{1-2}=0,12$ $z^{1-3}=2,2; p^{1-3}=0,038$
		U(2–3): z=2,64; p=0,011		

Примечания:

U – критерий Манна-Уитни для оценки различий между группами;
Z, p – Z-статистика и достоверность различий

Проявлением иммунодепрессии являлось значимое снижение индекса CD4/CD8 у лиц с единичными и множественными очагами СК в 1,8 раза ($p<0,001$) и 1,9 раза ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой, но без достоверных различий между вариантами распространения СК ($p=0,52$).

Количество CD16+ клеток у больных с единичными и множественными очагами СК не отличалось от контрольной группы ($p > 0,05$) и между вариантами распространенности СК, что свидетельствовало о достаточно стабильном уровне неспецифической НК-киллерной активности.

Состояние В-лимфоцитарного звена у больных с единичными и множественными очагами СК оценивалось снижением CD22+ клеток в 1,3 ($p=0,12$) и в 1,7 ($p=0,038$) в сравнении с контролем, что указывало на угнетение пролиферации плазмочитов и продукции антител. Значимое уменьшение количества CD22+ клеток у больных с множественными очагами СК в 1,2 раза ($p=0,011$) по сравнению с единичными очагами СК указывало на меньшую активность реакций гуморального иммунитета при распространенном характере СК.

Таким образом, выявлено, что у больных с СК имели место нарушения клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической защиты. Иммунологические нарушения характеризовались депрессией Т- и В-лимфоцитарного звена, активацией цитотоксических лимфоцитов, что послужило обоснованием для применения в комплексном лечении СК иммунокорректирующей терапии.

Вывод к разделу 8:

1. Установлено, что иммунологические нарушения у больных с СК характеризовались депрессией Т- и В-лимфоцитарного звена, в сравнении с контрольной группой: CD3+ клеток – в 2,7 раза ($p < 0,001$); CD4+ клеток – в 2,5 раза ($p < 0,001$); CD8+клеток – в 1,4 раза ($p < 0,001$); ИРИ CD4/CD8 – в 1,9 раза ($p < 0,001$); CD22+ клеток – в 1,6 раза ($p=0,034$). Показатели Т- и В-лимфоцитов у больных с множественными очагами СК были ниже, чем у больных с единичными очагами: CD3+клеток – в 1,1 раза ($p=0,06$); CD4+клеток – в 1,2 раза ($p = 0,07$); CD8+клеток – в 1,17 раза ($p=0,048$); ИРИ CD4/CD8 в – 0,97 ($p=0,52$); CD22+клеток – в 1,2 раза ($p=0,011$).

РАЗДЕЛ 9

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
СЕБОРЕЙНЫМ КЕРАТОЗОМ

В связи с тем, что специфического лечения СК на современном этапе не существует и удаление очагов зачастую используют как единственно возможный вариант терапевтического воздействия, а ведущим показанием к его применению является желание пациента избавиться от косметических недостатков, связанных с очагами СК или же их травматизация. В настоящее время стала актуальной проблема оптимизации и персонификации лечебно-профилактической тактики ведения больных с СК. Учитывая выявленные клинико-эпидемиологические особенности СК, был проведен сравнительный анализ эффективности классических местно-деструктивных методов лечения СК.

Из анамнеза установлено, что из 388 больных СК ранее 126 (32,5%) удаляли очаги СК и 82 (65,1%) из них в течение 6–12 месяцев отметили либо рецидив, либо появление новых очагов СК.

При опросе установлено, что для удаления СК применяли следующие методы деструктивного воздействия: криодеструкцию, электрохирургию, лазеродеструкцию, хирургическую эксцизию, химическую деструкцию и нанесение кератолитиков. При распределении больных СК в зависимости от полученного ранее лечения, выявлено, что наиболее часто для удаления очагов СК применяли криодеструкцию и электродеструкцию у 59 (46,8%) и у 31 (24,6%) больных соответственно (Таблица 9.1).

При дальнейшем анализе установлено, что из 82 больных с повторными появлениями и рецидивами СК – 74 (90,2%) имели в дальнейшем 2 и более деструкции очагов СК, а единичную повторную деструкцию лишь 8 (9,8%). При анализе медицинской документации и углубленном обследовании данных 74 больных СК было установлено, что у 63 (85,1%) больных были выявлены различной степени выраженности иммунологические, метаболические нарушения

и эндокринопатии, у 7 (9,5%) – пролиферации различного генеза и у 4 (5,4%) – ХОБЛ.

Таблица 9.1

Распределение больных СК по методикам деструктивного воздействия

Методика воздействия	Количество пролеченных больных, абс/%
Криодеструкция	59/46,8
Электрохирургия	31/24,6
Лазеродеструкция	8/6,3
Хирургическая эксцизия	16/12,7
Химическая деструкция	7/5,6
Нанесение кератолитиков	5/4,0
Всего:	126/100

Таким образом, показано, что рецидивы или появление новых СК в большей степени обусловлены не особенностями применения той или иной деструктивной методики, а наличием не выявленной или вялотекущей полиморбидной патологии.

9.1. Методика лечения СК

На основании клинико-эпидемиологического, иммунологического анализа и установления роли метаболических нарушений в патогенезе СК был разработан оригинальный, комплексный способ ведения таких больных с дифференцированным применением методов деструкции, индукторов интерферона, озонотерапии, препаратов метаболического действия и наружного использования 20% азелаиновой кислоты в виде крема.

Показанием к применению озонотерапии в лечении СК служило улучшение реологических свойств крови, улучшение микроциркуляции дермы и снабжение кислородом тканей, активизация собственных эндогенных антиоксидантных систем организма, выравнивание баланса про- и антиоксидантов [177]. Доказано

как прямое, так и опосредованное иммуностропное действие озонотерапии, реализуемое через различные механизмы регуляции гомеостаза: нормализация показателей клеточного иммунитета, модулирующее влияние на гуморальное звено иммунитета и активация его фагоцитарного звена [177]. Озонотерапию проводили с помощью специальной медицинской озонотерапевтической установки «Vozon», «Эконика», Украина (сертификат UA № 2.003.22456491.4 – 2015), с использованием методики внутривенной инфузии ОФР, [177]. Озонирование физиологического раствора проводили методом барбатажа до достижения концентрации озона 5 мг/л в 200 мл раствора, после чего сразу приступали к внутривенному капельному введению при скорости от 60 до 140 кап/мин (3–7 мл/мин). Процедуры выполняли 3 раза в неделю, на курс – 10 процедур. При проведении озонотерапии учитывали противопоказания: нарушения свертываемости крови в сторону гипокоагуляции, в первую очередь – тромбоцитопению; гипертиреоз; повышенную судорожную готовность.

Обоснованием к применению метформина было его доказанное воздействие на метаболизм липидов плазмы крови, гиполипидемические и антиатерогенные эффекты, вазопротекторные свойства, способность снижать глюкозотоксичность и концентрацию свободных жирных кислот, снижать продукцию глюкозы печенью, влиять на эндотелиальную дисфункцию и сосудистую реактивность, улучшать реологические свойства крови. Метформин назначали в дозе 1000 мг 1 раз в сутки вечером на протяжении 3 месяцев [85, 195, 201].

ВПЧ играет одну из ключевых ролей в развитии СК, вызывая снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), а также функциональной активности натуральных киллеров. Обоснованием применения аллоферона является его способность усиливать распознавание и лизис аномальных кератиноцитов естественными киллерами, а продукция в ответ на стимуляцию вирусным антигеном интерферона лейкоцитами позволяет локализовать действие препарата в очаге поражения, избегая избыточных реакций иммунной системы за его пределами очага СК. Аллоферон вводили подкожно в дозе 1 мг через день трижды в течение недели

перед деструкцией очага СК, затем в той же дозе через день трижды в течение последующей недели.

Для удаления очагов СК применяли как криодеструкцию, так и радиоволновое удаление. Криодеструкцию проводили с помощью криодеструктора CryoPro (Cortex Technology, Дания), применяя способы криоорошения или криоаппликации, в качестве хладагента использовали жидкий азот. Криоаппликаторы подбирали индивидуально в зависимости от размеров и формы СК, применяя при этом открытые струйные с диаметром отверстия 1,0 мм, и 0,75 мм или закрытые контактные (5 мм, 10 мм, 15 мм), при использовании последних обращали внимание, чтобы зона воздействия аппликатора превышала размер СК на 1–2 мм. В случаях, когда размеры очага СК превышали 15 мм, применяли «черепичный» метод промораживания, при котором каждый участок СК последовательно подвергался криодеструкции. Проводили три цикла глубокого замораживания очага СК (экспозиция 15 секунд), с последующим его естественным оттаиванием. Относительным противопоказанием к процедуре служил раздраженный тип СК.

Радиоволновое удаление очагов СК производили амбулаторно хирургическим прибором «Сургитрон ЕМС, (США). После обработки операционного поля спиртовым 0,01% раствором мирамистина под местной инфильтрационной анестезией раствором «Ультракаина DS» при помощи электродов в виде петлевой нити (ТВ1В), или треугольной нити (ТС7В), или шарика (ТД3В), входящих в комплектацию радиоволнового прибора, в режиме «CUT/COAG», производили эксцизию очага СК в пределах дермальных слоев кожи. После окончательного гемостаза рану тушировали 2% водным раствором анилинового красителя и накладывали самоклеящуюся повязку Cosmopor Antibacterial. Смену повязки и туширование раневой поверхности анилиновым красителем проводили раз в сутки в течение 3 дней, затем проводили только туширование 2 раза в сутки до полной эпителизации раны.

Обоснованием использования 20% азелаиновой кислоты в виде крема были ее доказанные эффекты – умеренное противовоспалительное, антиоксидантное,

противомикробное и антикератинизирующее действие. Нормализует процессы кератинизации, устраняет гиперкератоз устья фолликула сальных желез, при длительном использовании уменьшает толщину эпидермиса и приводит к нормализации процесса дифференцировки клеток эпидермиса при очень низком показателе системной абсорбции. [28, 38, 55, 204]. 20% крем азелаиновой кислоты, в этапном наружном лечении очагов СК до 1 см в диаметре, использовали 2 раза/сутки на протяжении 3–4 месяцев. Также наружно применяли фотозащитные средства в виде крема.

В зависимости от метода лечения 160 больных СК без ХОБЛ, дерматологической и онкологической патологии (4-я группа) были разделены методом случайной выборки на 2 терапевтические группы. Основная группа (80 больных) пролеченных по разработанной методике, с включением в комплексную терапию наряду с применением деструктивных методов индукторов интерферона, озонотерапии, препаратов метаболического действия и наружного использования 20% азелаиновой кислоты и фотозащитных средств в виде крема. Группа сравнения (80 больных) – проведена только деструкция очагов СК.

Основная группа и группа сравнения были статистически однородны по полу ($\phi = 0,16$, $p < 0,01$). В основной группе было 55 (68,8%) женщин и 25 (31,2%) мужчин, а в группе сравнения – 48 (60%) женщин и 32 (40%) мужчины. Также основная группа и группа сравнения были статистически сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). Так, средний возраст у больных основной группы составил 59,3 (11,7) ($Me = 59,0$, $min = 31$, $max = 82$) лет, а в группе сравнения – 58,4 (10,7) ($Me = 59,0$, $min = 35$, $max = 86$) лет. В основной группе 48 (60%) больных были с множественными очагами СК, 32 (40%) – с единичными очагами СК. В группе сравнения у 47 (58,8%) больных были множественные очаги СК, у 33 (41,2%) – единичные очаги СК ($\phi = 1,16$, $p > 0,05$). Основная группа и группа сравнения были статистически сопоставимы по частоте генотипов rs1800471 гена TGF β 1. Так, генотип Arg/Arg был у 41 (85,4%) больного основной группы и у 40 (81,6%) больных группы сравнения ($\phi = 0,5$, $p > 0,01$). Генотип Arg/Pro был у 6 (12,5%) больных основной группы и у 9 (18,4%) больных группы сравнения ($\phi = 0,8$,

$p > 0,05$). Генотип Pro/Pro был у 1 (2,1%) больного основной группы, а в группе сравнения таких больных не было ($\varphi=1,43$, $p > 0,05$) (Таблица 9.2).

Таблица 9.2

Распределения частот генотипов rs1800471 гена TGF β 1 среди больных основной группы и группы сравнения

Генотипы	Основная группа, n=48, абс/%	Группа сравнения, n=49, абс/%	φ –критерий Фишера
Arg/Arg	41/85,4	40/81,6	$\varphi=0,5$, $p > 0,01$
Arg/Pro	6/12,5	9/18,4	$\varphi=0,8$, $p > 0,01$
Pro/Pro	1/2,1	–	$\varphi=1,43$, $p > 0,05$

Также основная группа и группа сравнения были статистически сопоставимы по частоте генотипов rs2227984 гена EGFR. Так, генотип А/Т был у 23 (47,9%) больных основной группы и у 18 (36,7%) больных группы сравнения ($\varphi=1,12$, $p > 0,01$). Генотип Т/Т был у 20 (41,7%) больных основной группы и у 20 (40,8%) больных группы сравнения ($\varphi=0,09$, $p > 0,01$). Генотип А/А был у 5 (10,4%) больных основной группы и у 11 (22,5%) больных группы сравнения ($\varphi=1,62$, $p > 0,05$) (Таблица 9.3).

Таблица 9.3

Распределения частот генотипов rs1800471 гена TGF β 1 среди больных основной группы и группы сравнения

Генотипы	Основная группа, n=48, абс/%	Группа сравнения, n=49, абс/%	φ –критерий Фишера
А/Т	23/47,9	18/36,7	$\varphi=1,12$, $p > 0,01$
Т/Т	20/41,7	20/40,8	$\varphi=0,09$, $p > 0,01$
А/А	5/10,4	11/22,5	$\varphi=1,62$, $p > 0,05$

Таким образом, проведенный выше анализ показал, что до начала лечения группы сравнения статистически значимых различий друг от друга не имели.

9.2. Ближайшие результаты лечения

Эффективность терапии оценивали по переносимости и продолжительности ремиссии и числу рецидивов или появления новых очагов СК.

Переносимость лечения у всех больных СК в обеих группах сравнения была удовлетворительной. Сравнительную оценку результатов деструкции очагов СК в 2 терапевтических группах проводили на 8–14-е и на 45-е сутки лечения.

Криодеструкция очагов СК была проведена однократно у 148 (92,5%) больных, в т.ч. у 78 (97,5%) основной группы и у 70 (87,5%) в группе сравнения; в два этапа – у 12 (7,5%) больных, у 10 (12,5%) в группе сравнения и у 2 (2,5%) в основной группе. Второй этап криодеструкции проводили в ранее намеченных границах, через 5–7 дней после первого, при отсутствии достаточно выраженного равномерно некроза ткани в пределах криовоздействия. Все пациенты процедуры криодеструкции перенесли хорошо. В раннем послеоперационном периоде в зоне криогенного воздействия появлялись гиперемия и отёк, иногда образовывались пузыри, заполненные серозной или серозно-геморрагической жидкостью. Эти явления сохранялись 3–4 дня, после чего отёк регрессировал, образовывался струп, который в последующем самостоятельно отторгался, а на его месте оставалась здоровая кожа или атрофический рубец.

Для оценки результатов применения криодеструкции мы анализировали продолжительность воспалительной реакции тканей раны и вокруг нее, длительность полного заживления раны, а также характер рубцовых изменений тканей в зоне воздействия. Так средняя продолжительность воспалительной реакции тканей в месте криовоздействия колебалась от 3 до 7 суток и в среднем составила 5,1 (1,0) суток, в т.ч. в основной группе – 4,7 (1,0), в группе сравнения – 5,5 (1,0) ($p=0,000001$). Время полного заживления раневого дефекта колебалось от 7 до 14 суток и в среднем составило 9,3 (1,6) суток, в т.ч. в основной группе – 8,6 (1,3), в группе сравнения – 9,9 (1,7) ($p=0,000001$) (Таблица 9.4).

Через 1–1,5 месяца после удаления очага СК проводили повторный осмотр пациента. Последующие осмотры проводили 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет. Наряду с визуальным осмотром пациента оценивали эстетические результаты криодеструкции, выполняли дерматоскопию с фотоархивированием, при необходимости – ультразвуковое исследование кожи, пациентам давали рекомендации по уходу за кожей, в т.ч. фотозащите.

Проведенное исследование показало, что криодеструкция жидким азотом является безопасным и эффективным методом радикального лечения СК с хорошей переносимостью; так у 144 (97,5%) больных после удаления СК наблюдалось полное восстановление кожи в месте воздействия без образования рубцов, в т.ч. у 77 (98,7%) в основной группе и лишь у 65 (92,9%) в группе сравнения. У 6 (4,1%) больных было отмечено формирование атрофического рубца в месте криовоздействия, в т.ч. у 5 (7,1%) в группе сравнения и лишь у 1 (1,3%) в основной группе ($\phi=1,91$, $p=0,02$) (Таблица 9.4).

Таблица 9.4

**Результаты криодеструкции СК
(M; SD; Me; Min–Max)**

Группа больных, количество, абс/%		Параметры оценки				
		Средняя продолжительность воспалительной реакции тканей в месте воздействия в днях	Время полного заживления раны в днях	Конечный результат, абс/%		
				Неизменная кожа	Атрофический рубец	Гипертрофический рубец
Все	148/92,5	5,1 (1,1) Me=5,0 (3–7)	9,3 (1,6) Me=9,0 (7–14)	142/95,9	6/4,1	–
Основная группа	78/97,5	4,7 (1,0) Me=5,0 (3–6)	8,6 (1,3) Me=8,0 (7–11)	77/98,7	1/1,3	–
Группа сравнения	70/87,5	5,5 (1,0) Me=6,0 (3–7)	9,9 (1,7) Me=10,0 (7–14)	65/92,9	5/7,1	–

Наряду с хорошими эстетическими и функциональными результатами достоинствами данного метода являлись: отсутствие необходимости общего и местного обезболивания, возможность амбулаторного лечения и одномоментного удаления нескольких очагов СК, низкий процент осложнений, возможность применения у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

У 41 (25,6%) больного для удаления СК с признаками травматизации или воспалительной реакции в пределах или по периферии очага использовали радиохирургический метод. Заживление раны происходило без образования рубцов, частичная эпителизация раневой поверхности была на 5–8-е сутки, после удаления очага СК, а полная – на 7–12-е сутки (Таблица 9.5).

Для оценки результатов применения радиоволнового удаления СК анализировали продолжительность воспалительной реакции тканей раны и вокруг неё, длительность полного заживления раны, а также характер рубцовых изменений тканей в зоне воздействия. Так средняя продолжительность воспалительной реакции тканей в месте радиоволнового иссечения колебалась от 1 до 3 суток и в среднем составила 2,1 (0,7) суток, в т.ч. в основной группе – 1,8 (0,7), в группе сравнения – 2,5 (0,5) ($p=0,006$). Время полного заживления раневого дефекта колебалось от 7 до 12 суток и в среднем составило 9,0 (1,5) суток, в т.ч. в основной группе – 8,4 (1,2), в группе сравнения – 9,7 (1,6) ($p=0,009$) (Таблица 9.5).

Через 1–1,5 месяца после удаления очага СК проводили повторный осмотр больных, к этому времени у всех пациентов наступала полная эпителизация раны. Последующие осмотры проводили 1 раз в три месяца в течение года. При этом проводили визуальный осмотр пациента, оценивали эстетические результаты радиоволнового удаления, выполняли дерматоскопию с фотоархивированием, при необходимости ультразвуковое исследование очагов. Пациентам давали рекомендации по режиму труда и отдыха, по уходу за кожей и фотозащите.

При выполнении работы отмечены следующие преимущества данного метода удаления СК с признаками воспалительной реакции: возможность проведения удаления в амбулаторных условиях с минимальной затратой времени пребывания пациента в лечебном учреждении, выраженная ранняя (на 3-ие сутки) репарация и эпителизация тканей, низкая болезненность послеоперационной раны, отсутствие рубцовых изменений.

Используемое в первые сутки раневое покрытие Cosmopor Antibacterial, благодаря хорошей адгезивности к ране при сохранении естественного газообмена ускоряет процессы репарации и снижает воспалительную реакцию

после удаления СК, что существенно значимо в раннем послеоперационном периоде, особенно на эстетически значимых частях тела.

Таблица 9.5

**Результаты радиоволнового удаления СК
(M; SD; Me; Min–Max)**

Группа больных, количество, абс/%		Параметры оценки				
		Средняя продолжительность воспалительной реакции тканей в месте воздействия в днях	Время полного заживления раны в днях	Конечный результат, абс/%		
				Неизменная кожа	Атрофический рубец	Гипертрофический рубец
Все	41/25,6	2,1 (0,7) Me=2,0 (1–3)	9,0 (1,5) Me=9,0 (7–12)	41/100,0	–	–
Основная группа	21/26,3	1,8 (0,7) Me=2,0 (1–3)	8,4 (1,2) Me=8,0 (7–11)	21/100,0	–	–
Группа сравнения	20/25,0	2,5 (0,5) Me=2,0 (2–3)	9,7 (1,6) Me=10,0 (7–12)	20/100,0	–	–

Применение высокочастотного радиоволнового хирургического метода, наряду с адекватным уходом за раной в послеоперационном периоде при лечении СК с признаками воспалительной реакции, позволяет существенно уменьшить травматичность оперативного вмешательства, сократить сроки восстановления, а самое главное – избежать возникновения рубцов в местах удаления СК, что имеет большое значение при их локализации на эстетически значимых участках кожного покрова.

У больных с СК в периоде до лечения количество CD3+ клеток статистически достоверно снижалось в 1,6–1,8 раза в каждой группе по сравнению с контролем ($p < 0,001$), свидетельствуя об угнетении экспрессии CD3 рецептора и уменьшении активности реакций клеточного иммунитета при

прогрессировании СК. Различия в количестве активно экспрессирующих CD3+ клеток у больных с единичными и множественными очагами СК не имели достоверности и в основной группе, и в группе сравнения, что указывало на общую закономерность зависимости процессов пролиферации кератиноцитов при СК от Т-клеточной иммуносупрессии.

Через 3 месяца после лечения отмечено, что в основной группе количество CD3+ клеток достоверно увеличилось в 2 раза ($p=0,000001$), в группе сравнения количество CD3+ клеток было в 1,5 раза выше ($p=0,000004$) по сравнению с исходными. У больных основной группы эти показатели были в 1,3 раза выше ($p=0,000001$) показателей больных в группе сравнения. Достоверные различия в эффективности лечения проявлялись в увеличении количества CD3+ клеток в основной группе у больных с единичными и множественными очагами СК в 2,5 и 1,9 раза, и менее выраженной экспрессией в группе сравнения в 1,7 и 1,6 раза соответственно ($p<0,001$), вероятно, обусловленной отсутствием фармакологической стимуляции интерфероном. Сравнительный анализ количества CD3+ клеток у пациентов, как с единичными, так и с множественными очагами СК между основной группой и группой сравнения показал достоверное преобладание Т-лимфоцитов в 1,5 и 1,22 раза соответственно ($p<0,05$). Характерной особенностью иммунореактивности СК являлось значимое превышение CD3+ клеток у пациентов с единичными очагами СК по сравнению с множественными в 1,34 и 1,1 раза в основной группе и в группе сравнения, что свидетельствовало о более выраженных нарушениях иммунного статуса при наличии множественных очагов СК (Таблица 9.6).

Молекула CD4, являясь корецепторной структурой TCR, экспрессируется на Т-хелперах и участвует в распознавании антигена совместно со структурами МНС II.

Показатели иммунологического маркера CD3 у больных с СК на фоне лечения

Период наблюдения	Показатель	Контроль	Основная		Сравнения	
			Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
CD3, g/l						
До лечения	Me(Q1-Q3) min-max	1,51 (1,46;1,56) 1,34–1,64	0,56 (0,5;0,82) 0,35–1,02	0,55 (0,38;0,73) 0,21–0,86	0,57 (0,52;0,73) 0,33–1,05	0,54 (0,43;0,55) 0,33–0,82
	U		U(2-3): z=1,23; p=0,22		U(4-5): z=0,92; p=0,36	
	U(1-др.)		z =5,06; p<0,001	z =6,2; p<0,001	z =4,9; p<0,001	z =5,71; p<0,001
	U(2-4)		Z=0,25; p=0,81			
	U(3-5)		Z=0,2; p=0,84			
После лечения	Me(Q1-Q3) min-max		1,4 (1,15;1,47) 0,67–1,6	1,05 (0,98;1,16) 0,91–1,34	0,95 (0,86;1,1) 0,73–1,25	0,86 (0,8;0,94) 0,63–0,99
	U		U(2-3): z=2,68; p=0,007		U(4-5): z=2,14; p=0,032	
	U(1-др.)		z=2,18; p=0,005	z =6,2; p<0,001	z =4,9; p<0,001	z =5,71; p<0,001
	U(2-4)		z =2,54; p=0,011			
	U(3-5)		z =4,79; p<0,001			
Сравнение между периодами наблюдения (до и после лечения)						
			Основная		Сравнения	
			Ед. СК		Z=2,93; p=0,003	
			Мж. СК		Z=3,62; p<0,001	

Примечания: T – критерий Вилкоксона для оценки внутригрупповых различий;
U – критерий Манна-Уитни для оценки различий между группами;
Z, p – Z-статистика и достоверность различий

При оценке содержания CD4+ клеток до лечения установлено их статистически достоверное снижение во всех группах исследования в 2,14–2,82 раза в сравнении с контролем (p<0,001), но не имели различий между распространением очагов, которое было обусловлено дефицитом CD4+ клеток при СК. После лечения отмечено статистически значимое увеличение количества CD4+ клеток в обеих группах. В основной группе количество CD4+ клеток достоверно увеличилось в 2,3 раза (p=0,000001), в группе сравнения количество CD4+ клеток было в 1,8 раза выше (p=0,00001), по сравнению с исходными. У больных основной группы эти показатели были в 1,4 раза выше (p=0,000001)

показателей больных в группе сравнения. При этом в основной группе с единичными СК содержание CD4+ клеток увеличилось в 2,55 раза ($p=0,003$), с множественными СК – в 2,45 раза ($p<0,001$), в группе сравнения уровень CD4+ клеток с единичными и множественными очагами характеризовался менее выраженным увеличением в 1,8 и 1,5 раза соответственно ($p<0,001$), свидетельствуя о менее выраженной Т-хелперной активности при наличии множественных очагов СК. Различия в распространенности очагов СК сопровождались достоверным увеличением CD4+ клеток в 1,4 раза у пациентов с единичными очагами ($p<0,001$). Сравнительный анализ уровня CD4+ клеток между основной группой и группой сравнения показал достоверное увеличение CD4+ клеток в 1,64 раза ($p<0,001$) у больных с единичными очагами и в 1,5 раза ($p<0,001$) – с множественными, что свидетельствовало о стимулирующем влиянии интерферона на экспрессию CD4 рецепторов и позитивном влиянии на дефекты антителопродукции и клеточно-опосредованных реакций с устранением иммунологической недостаточности в лечении СК (Таблица 9.7).

У больных с единичными очагами СК в основной группе уровень CD8+ клеток несущественно снижался (1,13 раза) в сравнении с контролем ($p=0,11$), что указывало на достаточную цитотоксическую активность клеток (Таблица 9.8). В остальных группах наблюдения достоверное снижение количества CD8+ клеток свидетельствовало об угнетении их функциональных свойств и цитотоксических эффектов при развитии СК.

После лечения отмечали увеличение содержания CD8+ в основной группе в 1,5 раза ($p=0,00001$), в группе сравнения – в 1,4 раза ($p=0,00005$). У больных основной группы эти показатели были в 1,1 раза выше ($p=0,00003$) показателей больных в группе сравнения, подтверждая эффективность стимулирующего влияния интерферона на цитотоксическую активность CD8+ клеток. Сравнительный анализ содержания CD8+ клеток до и после лечения показал значимое увеличение во всех группах наблюдения ($p < 0,05$) за исключением основной группы больных с единичными очагами СК ($p=0,068$), что объяснялось не столь существенной динамикой количества CD8+ клеток.

Показатели иммунологического маркера CD4 у больных с СК на фоне лечения

Период наблюдения	Показатель	Контроль	Основная		Сравнения	
			Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
CD4, g/l						
До лечения	Me (Q1-Q3) min-max	0,62 (0,57;0,67) 0,41-0,81	0,29 (0,26;0,42) 0,13-0,52	0,22 (0,16;0,31) 0,07-0,57	0,24 (0,22;0,28) 0,15-0,48	0,24 (0,2;0,33) 0,11-0,45
	U		U(2-3): z=1,83; p=0,067		U(4-5): z=0,54; p=0,59	
	U(1-др.)		z=4,54; p<0,001	z =6,06; p<0,001	z =4,7; p<0,001	z =5,58; p<0,001
	U(2-4)		Z=1,35; p=0,18			
	U(3-5)		Z=-0,74; p=0,46			
	После лечения	Me (Q1-Q3) min-max		0,74 (0,69;0,77) 0,57-0,81	0,54 (0,51;0,6) 0,42-0,66	0,45 (0,41;0,47) 0,32-0,5
U			U(2-3): z=4,28; p<0,001		U(4-5): z=1,86; p=0,063	
U(1-др.)			z=2,94; p=0,003	z =2,82; p=0,005	z=4,21; p<0,001	z=5,27; p<0,001
U(2-4)			z =3,97; p<0,001			
U(3-5)			z =5,31; p<0,001			
Сравнение между периодами наблюдения (до и после лечения)						
			Основная		Сравнения	
			Ед. СК		Z= -2,93; p=0,003	
			Мж. СК		Z= -3,41; p <0,001	
					Z= -3,41; p <0,001	

Примечания: T – критерий Вилкоксона для оценки внутригрупповых различий;
 U – критерий Манна-Уитни для оценки различий между группами;
 Z, p – Z-статистика и достоверность различий

У больных с СК до лечения ИРИ был достоверно ниже в 1,8–1,9 раз во всех группах наблюдения по сравнению с контролем (p <0,001), но без различий внутри групп между единичными и множественными очагами распространения СК. Сравнительный анализ показателей ИРИ до и после лечения показал значимое увеличение в обеих группах: в основной группе – в 1,5 раза (p=0,000001), в группе сравнения – в 1,2 раза (p=0,000008). У больных основной группы этот показатель был в 1,3 раза выше (p=0,000001) показателя больных в группе сравнения. Выявлено достоверное увеличение ИРИ во всех исследованных группах в 1,3–1,6 раза в сравнении с контролем (p <0,05) за исключением основной группы с единичными очагами за счет более существенного увеличения ИРИ до 1,9, что было связано со значимым

возрастанием удельной доли CD4 и CD8 клеток на фоне комплексного лечения. ИРИ в основной группе больных, как с единичными, так и с множественными очагами достоверно превышали значения индекса в группе сравнения с обоими клиническими вариантами очагов СК. Сравнительный анализ показателей ИРИ до и после лечения показал значимое увеличение во всех группах с преимущественным подъёмом в основной группе с единичными и множественными очагами в 1,9 ($p=0,003$) и 1,4 раза ($p=0,005$) соответственно. В группе сравнения с единичными и множественными очагами на фоне лечения ИРИ достоверно увеличивался в 1,2 ($p=0,003$) и в 1,21 ($p < 0,001$) раза соответственно, демонстрируя более высокую эффективность лечения с применением комплексного иммуномодулирующего лечения (Таблица 9.9).

Таблица 9.8

Показатели иммунологического маркера CD8 у больных с СК на фоне лечения

Период наблюдения	Показатель	Контроль	Основная		Сравнения	
			Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
CD8, g/l						
До лечения	Me (Q1–Q3) min-max	0,36 (0,33;0,38) 0,29–0,44	0,32 (0,28;0,36) 0,13–0,56	0,22 (0,19;0,32) 0,09–0,44	0,26 (0,25;0,28) 0,18–0,48	0,26 (0,23;0,34) 0,16–0,39
	U		U(2–3): $z=1,79$; $p=0,73$		U(4–5): $z=0,4$; $p=0,69$	
	U(1–др.)		$z=1,59$; $p=0,11$	$z=3,37$; $p<0,001$	$z=3,13$; $p=0,002$	$z=2,89$; $p=0,004$
	U(2–4)		$Z=1,41$; $p=0,16$			
	U(3–5)		$Z=-1,19$; $p=0,23$			
После лечения	Me (Q1–Q3) min-max		0,39 (0,38;0,42) 0,37–0,43	0,4 (0,39;0,42) 0,37–0,44	0,38 (0,36;0,39) 0,31–0,42	0,35 (0,32;0,38) 0,29–0,42
	U		U(2–3): $z=-0,13$; $p=0,9$		U(4–5): $z=1,52$; $p=0,13$	
	U(1–др.)		$z=-3,43$; $p=0,001$	$z=-4,91$; $p<0,001$	$z=-1,69$; $p=0,09$	$z=0,3$; $p=0,77$
	U(2–4)		$z=1,81$; $p=0,071$			
	U(3–5)		$z=3,41$; $p=0,001$			
Сравнение между периодами наблюдения (до и после лечения)						
			Основная		Сравнения	
			Ед. СК		$Z=1,82$; $p=0,068$	
			Мж. СК		$Z=-2,94$; $p=0,003$	
					$Z=-3,05$; $p=0,002$	

Примечания: T – критерий Вилкоксона для оценки внутригрупповых различий;
U – критерий Манна-Уитни для оценки различий между группами;
Z, p – Z-статистика и достоверность различий

Показатели ИРИ CD4/CD8 у больных с СК на фоне лечения

Период наблюдения	Показатель	Контроль	Основная		Сравнения	
			Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
CD4/CD8,						
До лечения	Me (Q1-Q3) min-max	1,78 (1,64;1,95) 1,0-2,19	1,0 (0,89;1,05) 0,81-1,38	0,96 (0,8;1,03) 0,63-1,52	0,96 (0,91;0,97) 0,85-1,0	0,91 (0,86;0,97) 0,68-1,17
	U		U(2-3): z=0,86; p=0,39		U(4-5): z=0,59; p=0,56	
	U(1-др.)		z =4,22; p<0,001	z =5,59; p<0,001	z =4,74; p<0,001	z =5,34; p<0,001
	U(2-4)		Z=0,95; p=0,34			
	U(3-5)		Z=0,08; p=0,93			
После лечения	Me (Q1-Q3) min-max		1,88 (1,73;1,94) 1,5-2,0	1,35 (1,27;1,42) 1,14-1,55	1,19 (1,07;1,2) 1,02-1,28	1,1 (1,0;1,15) 0,95-1,29
	U		U(2-3): z= -4,47; p<0,001		U(4-5): z=0,27; p=0,79	
	U(1-др.)		z = -1,28; p=0,2	z =2,9; p=0,004	z =3,0; p=0,003	z =4,06; p<0,001
	U(2-4)		z =3,97; p<0,001			
	U(3-)		z =4,96; p<0,001			
Сравнение между периодами наблюдения (до и после лечения)						
			Основная		Сравнения	
			Ед. СК		Z=2,93; p=0,003	
			Мж. СК		Z=3,43; p<0,001	

Примечания: T – критерий Вилкоксона для оценки внутригрупповых различий;
 U – критерий Манна-Уитни для оценки различий между группами;
 Z, p – Z-статистика и достоверность различий

Количество CD16+ клеток у пациентов с СК всех исследованных групп не имело достоверных различий с контрольными значениями ($p > 0,05$ для всех наблюдений), при этом диапазон величин составлял от 0,13 до 0,73 Г/л. Сравнение уровня CD16+ клеток до и после лечения с помощью критерия Вилкоксона показало достоверное увеличение иммунологического показателя в основной группе в 1,7 раза ($p=0,000001$), в группе сравнения – в 1,4 раза ($p=0,0005$), тем самым указывая на активное участие CD16+ клеток в противоопухолевой защите при СК, что наиболее выражено у больных основной группы с наличием единичных очагов. После лечения количество натуральных киллеров достоверно увеличилось в 1,3–2,5 раза по сравнению с контролем

($p < 0,05$) и более значительно – в основной группе с наличием единичных очагов СК. Сравнение уровня CD16+ клеток до и после лечения с помощью критерия Вилкоксона показало достоверное увеличение иммунологического показателя в основной группе с единичными очагами в 1,9 раза ($p=0,003$), с множественными очагами – в 1,45 раза ($p < 0,001$), в группе сравнения с единичными очагами в 1,35 раза ($p=0,003$) и с множественными очагами – в 1,36 раза ($p=0,022$), указывая на усиление цитотоксических эффектов на фоне иммуномодулирующей терапии, направленных по отношению к инфицированным вирусом клеткам и опухолевым клеткам (Таблица 9.10).

Таблица 9.10

Показатели иммунологического маркера CD16 у больных с СК на фоне лечения

Период наблюдения	Показатель	Контроль	Основная		Сравнения	
			Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
CD16, Г/л						
До лечения	Me (Q1–Q3) min-max	0,21 (0,16;0,34) 0,04–0,57	0,28 (0,22;0,44) 0,13–0,73	0,2 (0,13;0,26) 0,07–0,69	0,2 (0,17;0,26) 0,12–0,53	0,22 (0,16;0,28) 0,06–0,61
	U		U(2–3): $z=2,21$; $p=0,027$		U(4–5): $z=-0,26$; $p=0,8$	
	U(1–др.)		$z=-1,52$; $p=0,13$	$z=1,02$; $p=0,31$	$z=,19$; $p=0,85$	$z=-0,01$; $p=0,99$
	U(2–4)		$Z=1,61$; $p=0,11$			
	U(3–5)		$Z=-0,64$; $p=0,52$			
После лечения	Me (Q1–Q3) min-max		0,53 (0,43;0,6) 0,36–0,89	0,29 (0,26;0,35) 0,21–0,71	0,27 (0,27;0,32) 0,24–0,54	0,3 (0,27;0,33) 0,26–0,45
	U		U(2–3): $z=4,05$; $p<0,001$		U(4–5): $z=-0,54$; $p=0,59$	
	U(1–др.)		$z=-3,98$; $p<0,001$	$z=-2,48$; $p=0,013$	$z=-2,0$; $p=0,045$	$z=-2,33$; $p=0,02$
	U(2–4)		$z=0,11$; $p=0,92$			
	U(3–5)		$z=-0,44$; $p=0,66$			
Сравнение между периодами наблюдения (до и после лечения)						
			Основная		Сравнения	
			Ед. СК		$Z=2,93$; $p=0,003$	
			Мж. СК		$Z=3,94$; $p<0,001$	
					$Z=2,3$; $p=0,022$	

Примечания: T – критерий Вилкоксона для оценки внутригрупповых различий;
 U – критерий Манна-Уитни для оценки различий между группами;
 Z, p – Z-статистика и достоверность различий

У больных с СК в периоде до лечения уровень экспрессии CD22+ клеток был снижен, но показатели статистической значимости продемонстрированы при сопоставлении контрольных величин и значений маркера CD22 у больных с наличием множественных очагов в основной группе и группе сравнения ($p=0,028$). Показано, что после лечения в основной группе количество CD22+ клеток достоверно увеличилось в 2,1 раза ($p = 0,000001$), в группе сравнения – в 1,6 раза ($p = 0,000004$). У больных основной группы эти показатели были в 1,3 раза выше ($p=0,000001$) показателей больных в группе сравнения. Сравнение медианных значений количества CD22+ клеток у больных с единичными и множественными очагами в основной группе также показало значимые различия ($p=0,027$), выразившиеся в увеличении экспрессии CD22 у больных с единичными очагами. После лечения СК ситуация с динамикой CD22 изменилась и имела более направленный характер. Была определена тенденция увеличения количества CD22+ клеток в основной группе с единичными и множественными очагами в 1,7 ($p<0,001$) и 1,3 ($p=0,005$) по сравнению с контролем. В группе сравнения у больных с единичными и множественными очагами по количеству CD22+ клеток достоверных различий с контролем не установлено ($p=0,4$ и $p=0,74$ соответственно). Определение удельной доли CD22+ клеток позволило установить достоверное увеличение маркера у больных с единичными очагами в сравнении с множественными в 1,3 раза ($p<0,001$) в основной группе и в 1,2 раза ($p=0,038$) в группе сравнения. Достоверными являлись различия в увеличении CD22+ клеток у больных с единичными очагами СК между основной группой и группой сравнения в 1,6 раза ($p<0,001$), а также – с множественными очагами СК в 1,4 раза ($p<0,001$) между аналогичными группами. Сравнительный анализ распределения CD22+ клеток у больных с СК до и после лечения показал статистически достоверное увеличение количества эффекторных клеток гуморального иммунитета в каждой из исследуемых групп: в основной группе с единичными очагами в 2,2 раза ($p=0,003$), с множественными очагами – в 2 раза ($p<0,001$), в группе сравнения с единичными очагами в 1,5 раза ($p=0,004$), с множественными очагами – в 1,5 раза ($p<0,001$). Увеличение количества В-клеток

на фоне лечения могло быть проявлением иммуномодулирующего эффекта с активацией противовирусной защиты и продукцией защитных антител (Таблица 9.11).

Таблица 9.11

Показатели иммунологического маркера CD22 у больных с СК на фоне лечения

Период наблюдения	Показатель	Контроль	Основная		Сравнения	
			Ед. СК	Мж. СК	Ед. СК	Мж. СК
CD22, Г/л						
До лечения	Me (Q1-Q3) min-max	0,28 (0,14;0,35) 0,07-0,56	0,21 (0,18;0,24) 0,17-0,26	0,18 (0,16;0,2) 0,11-0,32	0,2 (0,17;0,26) 0,17-0,22	0,17 (0,15;0,2) 0,13-0,23
	U		U(2-3): z=2,21; p=0,027		U(4-5): z=1,67; p=0,095	
	U(1-др.)		z=1,11; p=0,27	z =2,2; p=0,028	z =1,37; p=0,17	z=2,2; p=0,028
	U(2-4)		Z=0,69; p=0,49			
	U(3-5)		Z=0,38; p=0,7			
После лечения	Me (Q1-Q3) min-max		0,47 (0,44;0,48) 0,41-0,54	0,36 (0,32;0,39) 0,27-0,46	0,3 (0,23;0,33) 0,26-0,36	0,26 (0,25;0,31) 0,21-0,39
	U		U(2-3): z=4,32; p<0,001		U(4-5): z=2,07;p=0,038	
	U(1-др.)		z= - 4,27;p<0,001	z =-2,8; p=0,005	z =-0,84; p=0,4	z=-0,29; p=0,74
	U(2-4)		z =3,97; p<0,001			
	U(3-5)		z =3,9; p<0,001			
Сравнение между периодами наблюдения (до и после лечения)						
			Основная		Сравнения	
			Ед. СК		Z=2,85; p=0,004	
			Мж. СК		Z=3,62; p<0,001	

Примечания: T – критерий Вилкоксона для оценки внутригрупповых различий;
U – критерий Манна-Уитни для оценки различий между группами;
Z, p – Z-статистика и достоверность различий

Таким образом, комплексная терапия, включавшая коррекцию иммунного статуса с применением иммуномодулирующей терапии, приводила к устранению иммунологической недостаточности с протективной активацией T- и B-клеток и к стабилизации противоопухолевой защиты натуральными киллерами, что в дальнейшем снижало риск повторного развития СК.

9.3. Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения оценивали по продолжительности ремиссии как в основной, так и в группе сравнения. Установлено, что рецидивы или СК за время наблюдения были у 38 (23,8%) в т.ч. у 32 (40,0%) больных группы сравнения и лишь у 6 (7,5%) больных основной группы ($\phi=5,71$, $p < 0,01$).

Установлено, что у большинства больных СК ремиссия продлилась свыше 2 лет – 122 (76,3%) больных. При этом среди больных основной группы таких больных было в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения 74 (92,5%) и 48 (60,0%) больных соответственно ($\phi=5,15$, $p > 0,01$) (Рисунок 9.1).

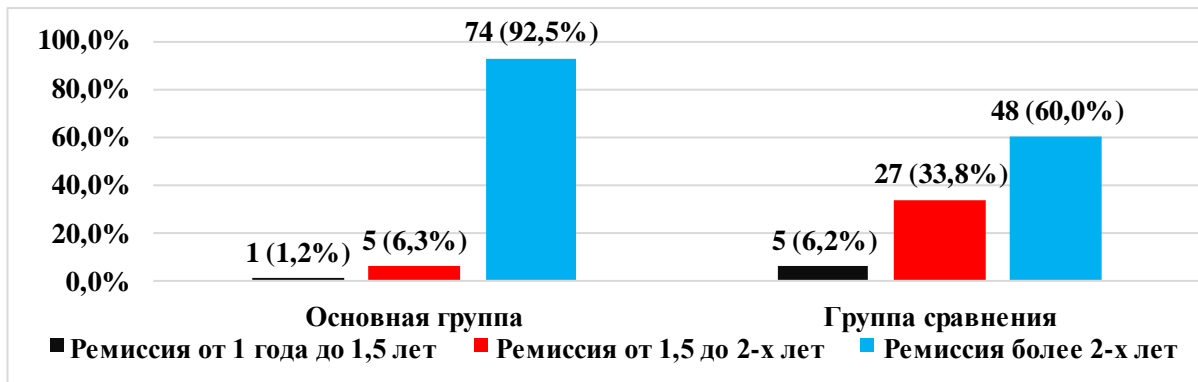


Рисунок 9.1. Распределение СК в группах сравнения по продолжительности ремиссии

Ремиссия от 1,5 до 2 лет была у 27 (33,8%) больных группы сравнения и лишь у 5 (6,3%) больных основной группы ($\phi=4,64$, $p < 0,01$). Ремиссия от 1 до 1,5 лет была у 5 (6,3%) больных группы сравнения и лишь у 1 (1,2%) больного основной группы ($\phi=1,78$, $p=0,03$).

Следует отметить, что продолжительность ремиссии также зависела от генотипа; так у 6 больных СК с длительностью ремиссии от 1 до 1,5 лет был генотип Arg/Arg полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1. Также у всех этих больных был выявлен генотип Т/Т полиморфизма гена rs2227984 гена EGFR. Из 19 больных СК с длительностью ремиссии от 1,5 до 2 лет у 18 (94,7%) был выявлен генотип Arg/Arg полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1 и лишь у 1 (5,3%)

– генотип Arg/Pro полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1. При анализе полиморфизма гена rs2227984 гена EGFR у этих больных у 9 (47,4%) был выявлен генотип T/T, у 8 (42,1%) – генотип A/T и лишь у 2 (10,5%) – генотип A/A. Из 72 больных СК с длительностью ремиссии более 2 лет у 57 (79,2%) был выявлен генотип Arg/Arg полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1, у 14 (19,4%) – генотип Arg/Pro и лишь у 1 (1,4%) – генотип Pro/Pro. При анализе полиморфизма гена rs2227984 гена EGFR у этих больных у 33 (45,8%) был выявлен генотип A/T, у 25 (34,7%) – генотип T/T и у 14 (19,4%) – генотип A/A. Таким образом, сокращение продолжительности ремиссии СК до 2 и менее лет было статистически значимо ассоциировано с генотипом Arg/Arg и Arg-аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1 ($\phi=2,35$, $p < 0,01$) и с генотипом T/T и T-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR ($\phi=2,21$, $p=0,01$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что разработанный метод лечения СК с дифференцированным применением методов деструкции, индукторов интерферона, озонотерапии, препаратов метаболического действия и наружного использования крема 20% азелаиновой кислоты и фотозащитных средств отличался хорошей переносимостью, обеспечивал высокую клиническую эффективность, способствовал нормализации иммунологических показателей.

9.4. Общие принципы прогнозирования развития соматической патологии у больных СК

С помощью полученных в исследовании данных методом многомерной статистики (метод бинарной логистической регрессии) изучались причинно-следственные связи и устанавливалась роль прогностических факторов риска на прогнозирование развития соматической патологии у больных СК.

Регрессионный анализ служит для определения вида связи и даёт возможность для прогнозирования значения одной (зависимой) переменной («отклик»), отталкиваясь от значения другой (независимой) переменной («предиктора»). Бинарная логистическая регрессия представляет собой

специальный вариант множественной линейной регрессии и отличается от нее тем, что в качестве зависимой переменной используют не количественную, а дихотомическую (бинарную) переменную, имеющую лишь два альтернативных значения «да» или «нет». Кроме того, при помощи индикаторной схемы кодирования допускается использование категориальных (номинативных) переменных. Таким бинарным переменным присваивают значения 1 – «есть признак» или 0 – «нет признака» в зависимости от того, к какой категории относится субъект (больной, пациент).

Таким образом, с помощью бинарной логистической регрессии изучают зависимость дихотомических переменных от нескольких независимых переменных, имеющих любой вид статистической шкалы. Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти, т.е. существует альтернатива в наступлении события или исхода.

Как известно, вероятность может принимать значения в интервале от 0 (невозможное событие) до 1 (достоверное событие). В подавляющем числе случаев в реальной практике исследований вероятность событий находится в интервале между 0 и 1, исключая эти значения. Поскольку данные события не являются ни невозможными, ни достоверными, то их принято называть случайными.

В таком случае бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

В общем виде вероятность (p) наступления события рассчитывают по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (9.1)$$

где e – экспонента, равная 2,718;

$Z = Const.a_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$ (типичный пример уравнения множественной линейной регрессии);

X_1 – значения независимых переменных (факторов риска);

$Const.a_0$ и b – коэффициенты уравнения регрессии (расчёт этих коэффициентов и является задачей бинарной логистической регрессии).

Таким образом, если множественная линейная регрессия позволяет прогнозировать количественное значение зависимой переменной на основе известных значений независимых переменных, то бинарная логистическая регрессия прогнозирует вероятность события (исхода), находящуюся в пределах от 0 до 1. Если мы получаем p от 0 до 0,5, то событие не наступит (вероятность этого менее 50%); в противном случае (если $p > 0,5$) предполагается наступление события с вероятностью более 50%. Следовательно, в данном случае речь идет о создании такой математической модели прогноза, которая позволяет оценивать степень риска наступления неблагоприятного исхода у индивидуума.

В нашем исследовании целью бинарной логистической регрессии являлось, во-первых, проверить гипотезу о влиянии факторов риска на развитие соматической патологии у больных СК; во-вторых, используя уравнение бинарной логистической регрессии, создать математическую модель для индивидуального прогноза развития соматической патологии у больных СК.

Построение прогностической модели проводили в два этапа. Первый этап – формирование базы данных анамнестических и клинических признаков больных с СК и создание статистической матрицы для последующего расчета регрессионного уравнения. Второй этап – непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей с целью выбора одной оптимальной.

На первом этапе были изучена медицинская документация больных с СК ($n=388$), обратившихся за медицинской помощью в РКДВД МЗ ДНР, с целью проведения одномерного анализа независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом. Для реализации модели были выбраны пациенты с СК ($n=96$).

В нашем случае основной задачей моделирования является прогноз развития соматической патологии у больных СК; по сути, такая модель является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда известных или легко определяемых фактов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования. Поэтому, в качестве прогнозируемого показателя-отклика определены исходы СК («благоприятный исход» – отсутствие соматической патологии у больных СК и «неблагоприятный исход» – развитие соматической патологии у больных СК). А в качестве признаков, предшествующих развитию соматической патологии у больных СК, и включаемых в модель как независимые факторы риска (причины), определена совокупность клинических и параклинических признаков, достоверно связанных с исходами и определяемых у больных.

В исходную обучающую матрицу, в которую случайным (рандомизированным) способом были отобраны 70% больных с СК из выборки. В тестируемую и контрольную матрицы были отобраны по 15% больных с СК.

В исходную матрицу были включены 15 факторов риска, которые по своим качествам могли повлиять на прогноз развития соматической патологии у больных СК. После первого этапа включено 5 независимых друг от друга признаков, получаемых анамнестически и клиническим методами. Перечень этих признаков приведен в таблице 9.12.

На втором этапе мы получили коэффициенты регрессии, методом обратной селекции используя процедуру оценивания «quasi-Newton оценивания» (максимальное количество итераций – 30). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald), которая использует распределение χ^2 , и представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

В целом статистическую (математическую) адекватность полученных моделей оценивали по величине критерия χ^2 (критерий статистической значимости влияния на зависимую переменную всех предикторов заданной модели), а также

использовали графический анализ (визуализировались гистограммы остатков и диаграммы рассеяния наблюдаемых и предсказанных значений).

Во всех процедурах бинарного логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Таблица 9.12

**Признаки, включенные в исходную обучающую матрицу для создания
прогностической регрессионной модели**

Переменная-предиктор (независимый признак)	Код признака	Градация признака	Код градации признака	Число наблюдений (абс.)
Пол (X_1)	X_1	Мужской Женский	1	43
			2	53
Возраст появления СК (X_2)	X_2	После 50 лет До 50 лет	1	48
			2	48
МН (X_3)	X_3	Нет МН	0	52
		НТГ	1	7
		НГН	2	9
		НТГ/НГН	3	6
		ИР	4	10
		СД 2 типа	5	8
		СД 1 типа	6	4
Генотип гена TGF β 1 (X_4)	X_4	Arg/Arg Arg/Pro	1	81
			2	15
Генотип гена EGFR(X_5)	X_5	Т/Т А/Т А/А	1	40
			2	41
			3	16

Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 10.0.

По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии включено 5 признаков – факторов риска развития неблагоприятного исхода – развитие соматической патологии у больных СК, а именно – пол пациента (X_1), возраст появления СК (X_2), МН (X_3), генотип гена TGF β 1 (X_4), генотип гена EGFR(X_5). Результаты оценки

коэффициентов уравнения для каждого признака приведены в таблице 9.13.

Таблица 9.13

Результаты бинарного логистического регрессионного анализа

$$(\chi^2=7,2; df=4; p=0,003)$$

Переменная-предиктор	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	р-уровень значимости
Константа (Const.a ₀)	- 1,51			
Пол пациента (X ₁)	$b_1=0,93$	0,05	3,16	0,08
Возраст появления СК (X ₂)	$b_2=1,18$	0,51	5,35	0,02
МН (X ₃)	$b_3=0,27$	0,03	0,92	0,03
Генотип гена TGF β 1 (X ₄)	$b_4=-1,11$	0,06	3,04	0,04
Генотип гена EGFR(X ₅)	$b_5=-0,74$	0,03	4,96	0,03

Как видно из Таблицы 9.13, все коэффициенты логистического регрессионного уравнения и в целом модель статистически значимы. Графический анализ также показал, что именно данная прогностическая модель наиболее статистически адекватна. В полученной модели наблюдается согласование остатков с полунормальным распределением (Рисунок 9.2).

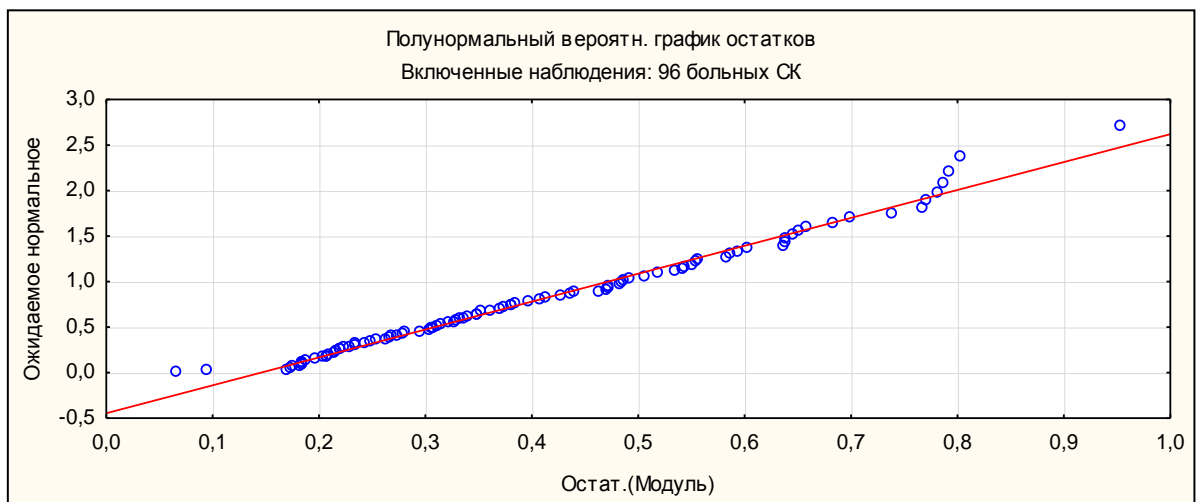


Рисунок 9.2. Диаграмма согласованности остатков логистического регрессионного уравнения с полунормальным распределением

Весьма важными показателями являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную (Таблица 9.13).

Анализируя полученную модель, мы можем отметить, что для развития соматической патологии у больных СК наибольшее клиническое значение имеют 2 фактора риска – «возраст появления СК», «генотип гена TGFβ1».

Таким образом, в окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{-1,51 + 0,93X_1 + 1,18X_2 + 0,27X_3 - 1,11X_4 - 0,741X_5}} . \quad (9.2)$$

Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность – 74,2%; специфичность – 83,1%; эффективность – 78,6%; прогностическая ценность положительного результата – 67,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 87,1%. Как видно, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эту модель можно использовать как диагностический тест.

Дискриминирующую способность математической модели оценивали при помощи ROC-кривой (Рисунок 9.3).

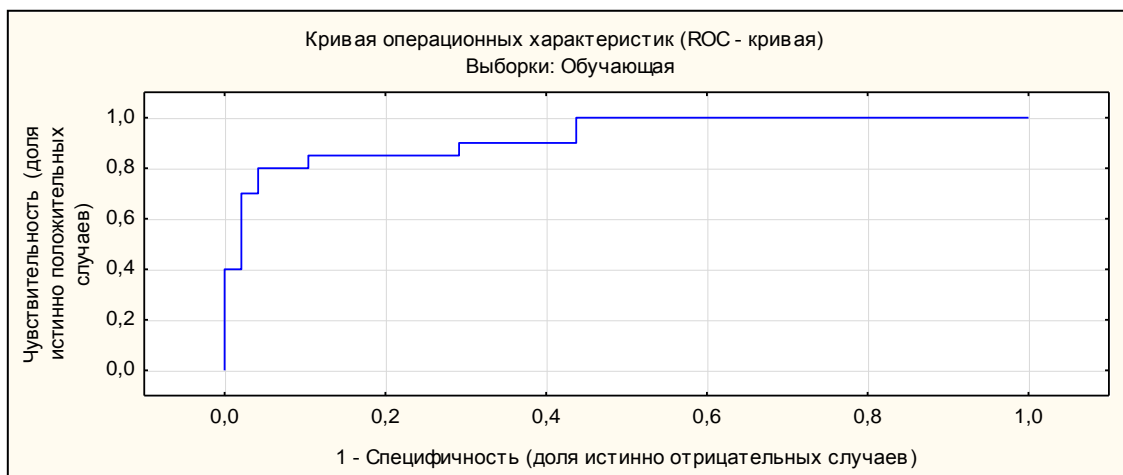


Рисунок 9.3. ROC-кривая прогностической эффективности модели «исходные данные»

Показатель площади под ROC-кривой, называемый AUC (Area Under Curve), используют для анализа дискриминирующей способности математической модели. В представленной математической модели показатель AUC составил 92,6%, с достигнутыми значениями уровня статистической значимости ($p=0,003$), что соответствует отличному качеству предсказательной способности математической модели.

Применение данной прогностической модели в дерматологической практике можно продемонстрировать на следующих клинических примерах.

Пример №1. Пациент Н., 55 лет. Обратился в РКДВД с жалобами на появление СК. Имеет следующие факторы риска, пол – мужской, возраст появления СК – 54 года, МН – 0, генотип гена $TGF\beta 1$ – Arg/Pro, генотип гена EGFR – A/A. Следовательно, X_1 равен 1, X_2 – 1, X_3 – 0, X_4 – 2, X_5 – 3. Тогда, подставив эти значения факторов риска в уравнение (9.2), получаем $Z = -0,66$, и вероятность развития соматической патологии в таком случае равна $p=0,02$ (2%). То есть, ожидать, что у больного исходом будет развитие соматической патологии не следует.

Пример №2. Пациентка К., 49 лет. Обратилась в РКДВД с жалобами на длительно существующие СК. Имеет следующие факторы риска, пол – женский, возраст появления СК – 39 лет, СД 1-го типа, генотип гена $TGF\beta 1$ – Arg/Arg, генотип гена EGFR – T/T. Следовательно, X_1 равен 2, X_2 – 1, X_3 – 6, X_4 – 1, X_5 – 1. Тогда, подставив в уравнение (9.2) эти значения факторов риска, получаем $Z = 2,49$, и вероятность развития соматической патологии в таком случае равна ($p = 0,92$) (92%), т.е. высокий риск, что у больной исходом будет развитие соматической патологии.

Таким образом, полученная нами бинарная логистическая регрессия, является клинически адекватной и работоспособной математической моделью для индивидуального прогноза риска развития соматической патологии у больных СК.

9.5. Общие принципы прогнозирования развития МН у больных СК

Целью бинарной логистической регрессии являлось, во-первых, проверить гипотезу о влиянии факторов риска и антириска на развитие МН; во-вторых,

используя уравнение бинарной логистической регрессии, создать математическую модель для индивидуального прогноза развития МН у больных СК.

Построение прогностической модели проводили в два этапа. Первый этап – формирование базы данных анамнестических и клинических признаков больных с СК и создание статистической матрицы для последующего расчёта регрессионного уравнения. Второй этап – непосредственный расчёт и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей, с целью выбора одной оптимальной.

На первом этапе были изучена медицинская документация больных с СК (n=388), обратившихся за медицинской помощью в РКДВД МЗ ДНР, с целью проведения одномерного анализа независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом. Для реализации модели были выбраны пациенты с СК (n=117).

В нашем случае основной задачей моделирования являлся прогноз развития МН у больных СК, что, по сути является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда известных или легко определяемых фактов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования. Поэтому, в качестве прогнозируемого показателя-отклика определены исходы СК («благоприятный исход» – отсутствие МН и «неблагоприятный исход» – развитие развития МН у больных СК). А в качестве признаков, предшествующих развитию МН у больных СК, и включаемых в модель как независимые факторы риска (причины), определена совокупность клинических и параклинических признаков, достоверно связанных с исходами определяемых у больных. В исходную обучающую матрицу, случайным (рандомизированным) способом были отобраны 70% больных с СК из выборки. В тестируемую и контрольную матрицы были отобраны по 15% больных с СК. В исходную матрицу были включены 15 факторов риска и антириска, которые по своим качествам могли повлиять на прогноз развития МН у больных СК. После первого этапа включено 5 независимых друг от друга

признаков, получаемых анамнестически и клиническим методами. Перечень этих признаков приведен в Таблице 9.14.

Таблица 9.14

**Признаки, включенные в исходную обучающую матрицу для создания
прогностической регрессионной модели**

Переменная-предиктор (независимый признак)	Код признака	Градация признака	Код градации признака	Число наблюдений (abc)
количество крупных размеров (сливающихся) гиперкератотических очагов СК (X_1)	X_1	0–4	0–4	117
количество пораженных СК анатомических зон (X_2)	X_2	1–2	1	4
		3–5	2	64
		6–7	3	49
количество СК папулезного типа (X_3)	X_3	0–20	0–20	117
количество СК пятнистого типа (X_4)	X_4	0–7	0–7	117
количество СК гиперкератотического типа (X_5)	X_5	0–23	0–23	117

На втором этапе мы получили коэффициенты регрессии методом обратной селекции, используя процедуру оценивания «quasi-Newton оценивания» (максимальное количество итераций – 30). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald), которая использует распределение χ^2 , и представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

В целом статистическую (математическую) адекватность полученных моделей оценивали по величине критерия χ^2 (критерий статистической значимости влияния на зависимую переменную всех предикторов заданной модели), а также использовали графический анализ (визуализировали гистограммы остатков и диаграммы рассеяния наблюдаемых и предсказанных значений).

Во всех процедурах бинарного логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 10.0.

По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии включено 5 факторов риска для развития неблагоприятного исхода – развития МН у больных СК. А именно: количество крупных размеров (сливающихся) гиперкератотических очагов СК (X_1), количество пораженных СК анатомических зон (X_2), количество СК папулезного типа (X_3), количество СК пятнистого типа (X_4), количество СК гиперкератотического типа (X_5). Результаты оценки коэффициентов уравнения для каждого признака приведены в Таблице 9.15.

Таблица 9.15

Результаты бинарного логистического регрессионного анализа

($\chi^2=115,1$; $p<0,0001$)

Переменная-предиктор	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	р-уровень значимости
Константа (Const.a ₀)	-1,67			
Количество крупных размеров (сливающихся) гиперкератотических очагов СК (X_1)	$b_1 = -1,0$	0,03	14,72	0,0001
Количество пораженных СК анатомических зон (X_2)	$b_2 = -1,04$	0,03	14,4	0,0001
Количество СК папулезного типа (X_3)	$b_3 = -0,15$	0,05	10,54	0,001
Количество СК пятнистого типа (X_4)	$b_4 = 0,24$	0,1	4,32	0,04
Количество СК гиперкератотического типа (X_5)	$b_5 = -0,02$	0,04	0,37	0,05

Как видно из таблицы 9.15, все коэффициенты логистического регрессионного уравнения и в целом модель статистически значимы. Графический анализ также показал, что именно данная прогностическая модель наиболее статистически адекватна. В полученной модели наблюдается согласование остатков с полунормальным распределением (Рисунок 9.4).

Весьма важными показателями являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную (Таблица 9.15).

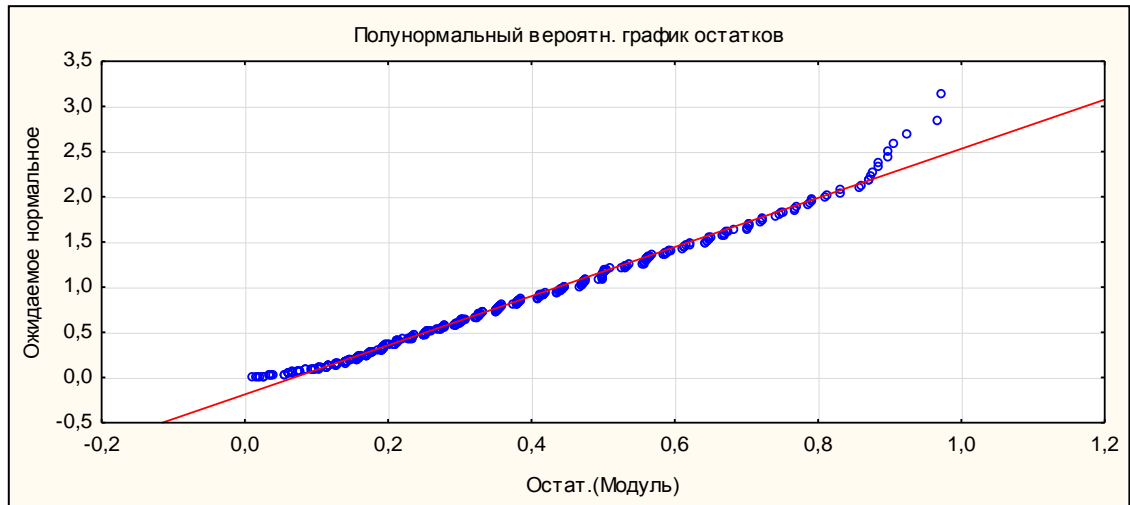


Рисунок 9.4. Диаграмма согласованности остатков логистического регрессионного уравнения с полунормальным распределением

Анализируя полученную модель, мы можем отметить, что для развития развития МН у больных СК наибольшее клиническое значение имеют 2 фактора риска – «количество пораженных СК анатомических зон» и «количество крупных размеров (сливающихся) гипрекератотических очагов СК».

Таким образом, в окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{-1,67 - 1,0X_1 - 1,04X_2 - 0,15X_3 + 0,24X_4 - 0,02X_5}} . \quad (9.3)$$

Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность – 73,5%; специфичность – 88,9%; эффективность – 81,2%; прогностическая ценность положительного результата – 99,5%; прогностическая ценность отрицательного результата – 81,6%. Как видно, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эту модель можно использовать как диагностический тест.

Дискриминирующую способность математической модели оценивали при помощи ROC-кривой (Рисунок 9.5).

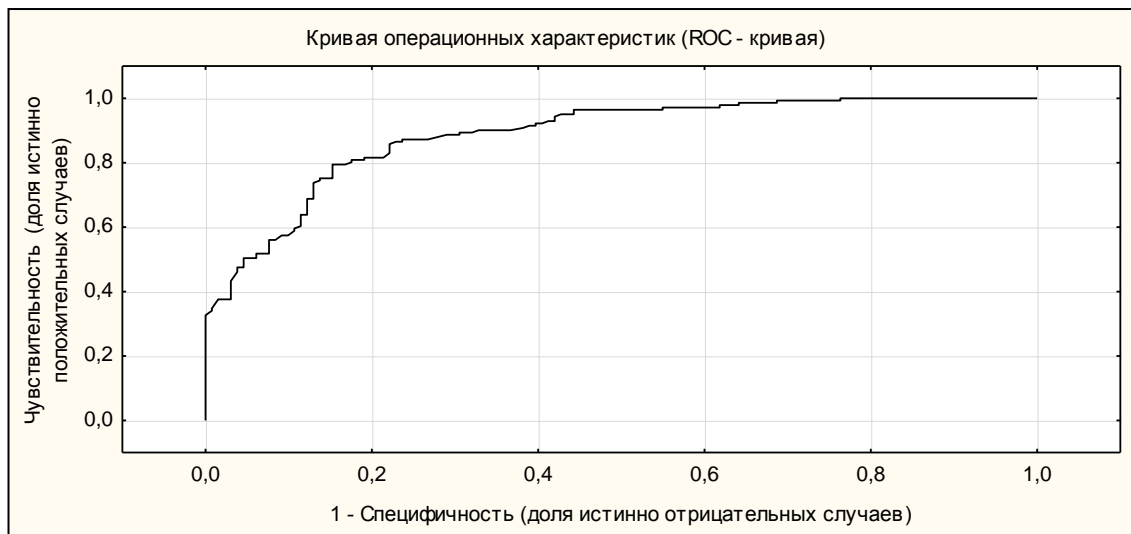


Рисунок 9.5. ROC-кривая прогностической эффективности модели «исходные данные»

Показатель площади под ROC-кривой, называемый AUC (Area Under Curve), используют для анализа дискриминирующей способности математической модели. В представленной математической модели показатель AUC составил 88,7%, с достигнутыми значениями уровня статистической значимости ($p < 0,0001$), что соответствует отличному качеству предсказательной способности математической модели.

Применение данной прогностической модели в дерматологической практике можно продемонстрировать на следующих клинических примерах.

Пример №1. Пациентка 3., 54 лет. Обратился в РКДВД с жалобами на появление СК. Имеет следующие факторы риска, количество крупных размеров (сливающихся) гипрекератотических очагов СК – 0, количество пораженных СК анатомических зон (X_2) – 2, количество СК папулёзного типа (X_3) – 1, количество СК пятнистого типа (X_4) – 1, количество СК гиперкератотического типа (X_5) – 1. Следовательно, X_1 равен 0, X_2 – 1, X_3 – 1, X_4 – 1, X_5 – 1. Тогда, подставив в уравнение (9.3) эти значения факторов риска, получаем $Z = 2,35$, и вероятность развития МН в таком случае равна $p = 0,09$ (9%). То есть, ожидать, что у больной разовьются МН не следует.

Пример №2. пациентка Ч., 55 лет. Обратилась в РКДВД с жалобами на СК. Имеет следующие факторы риска, количество крупных размеров (сливающихся) гипрекератотических очагов СК – 2, количество пораженных СК анатомических зон (X_2) – 6, количество СК папулёзного типа (X_3) – 15, количество СК пятнистого типа (X_4) – 5, количество СК гиперкератотического типа (X_5) – 14. Следовательно, X_1 равен 3, X_2 – 3, X_3 – 15, X_4 – 5, X_5 – 14. Тогда, подставив в уравнение (9.3) эти значения факторов риска, получаем $Z=2,35$, и вероятность развития МН СК в таком случае равна $p=0,99$ (99%) т.е. высокий риск, что у больной исходом будет развитие МН.

Таким образом, полученная нами бинарная логистическая регрессия является клинически адекватной и работоспособной математической моделью для индивидуального прогноза развития МН у больных СК.

Выводы к разделу 9:

1. Разработан оригинальный дифференцированный подход к ведению больных СК с применением в комплексном лечении методов деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин, озонированный физиологический раствор) и наружного использования 20% азелаиновой кислоты в виде крема в зависимости от количества СК, генетического полиморфизма, иммунных и метаболических нарушений. Применение разработанного комплексного метода ведения больных СК показало более высокую эффективность по сравнению с традиционным ведением. Стойкая клиническая ремиссия свыше 2 лет была у 74 (92,5%) больных, проведенных по разработанной оригинальной методике и лишь у 48 (60,0%) больных, пролеченных традиционно, ($\varphi=5,15$, $p < 0,01$).

2. Разработана математическая модель для определения риска развития соматической патологии у больных СК, полученная с помощью метода бинарной логистической регрессии с учетом клинико-anamnestических и генетических факторов, характеризуется простотой в использовании, достаточно высокими показателями: показатель AUC – 92,6% чувствительность – 74,2%; специфичность

– 83,1%; эффективность – 78,6%; прогностическая ценность положительного результата – 67,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 87,1% и включает в качестве предикторов заболевания ($p=0,003$) (пол, возраст дебюта СК, МН и результаты исследования полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1 и rs2227984 гена EGFR).

3. Разработана математическая модель для определения риска развития МН у больных СК, полученная с помощью метода бинарной логистической регрессии с учетом клинико-анамнестических факторов, характеризуется простотой в использовании, достаточно высокими показателями: показатель AUC – 88,7% чувствительность – 73,5%; специфичность – 88,9%; эффективность – 81,2%; прогностическая ценность положительного результата – 99,5%; прогностическая ценность отрицательного результата – 10,8% и включает в качестве предикторов заболевания ($p=0,001$) (количество СК в виде бляшек, количество анатомических зон, пораженных СК, количество СК папулезного типа, количество СК пятнистого типа TGF β 1, количество СК гиперкератотического типа).

По материалам раздела опубликованы следующие статьи:

1 Проценко, Т.В. Полиморфизм RS1800471 гена TGF β 1 при себорейном кератозе [Текст] / Т.В. Проценко, М.С. Кишеня, А.Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2022. – № 1 (35). – С. 6 – 10.

2 Проценко, Т.В. Влияние полиморфизма RS2227984 гена EGFR на развитие себорейного кератоза [Текст] / Т.В. Проценко, М.С. Кишеня, А.Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2022. – № 2 (36). – С. 15 – 20.

3 Проценко, Т.В. Клиническая оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении больных себорейным кератозом на фоне нарушения гликемии натощак [Текст] / Т.В. Проценко, А.Н. Провизион // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 227 – 232.

4 Менеджмент дерматозов гениталий у детей [Текст] / О.А. Проценко, Т.В. Проценко, А.Н. Провизион, С.А. Боряк // Университетская клиника: научно-практический журнал. – 2021. – Приложение (Материалы Международного мбедицинского форума Донбасса «Наук побеждать ... болезнь», 11 – 12 ноября 2021 г.). – С. 380.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 1-м этапе по результатам осмотра 834 пациентов ЭП ВПЧ выявлены у 476 (57,1%), СК установлен у 388 (81,5%), плоские бородавки были у 115 (24,2%), вульгарные бородавки – у 108 (22,7%), остроконечные кондиломы – у 50 (10,5%). Выявлены возрастные и гендерные различия встречаемости СК в группах сравнения. Так, СК был у всех осмотренных лиц старческого возраста – у 30 (100%), у 167 (85,2%) лиц пожилого возраста, у 150 (58,4%) лиц среднего возраста и лишь у 41 (11,7%) пациента молодого возраста. Женщин пожилого возраста было статистически значимо больше, чем мужчин – 94 (56,3%) и 73 (43,7%) соответственно ($\varphi=2,3$, $p=0,01$) и среднего возраста – 92 (61,3%) и 58 (38,7%) соответственно ($\varphi=3,96$, $p<0,01$). Среди лиц молодого возраста также преобладали женщины – 24 (58,5%), мужчин было 17 (41,5%) ($\varphi=1,55$, $p=0,06$). И лишь среди лиц старческого возраста мужчин было больше, чем женщин – 16 (53,3%) и 14 (46,7%) соответственно ($\varphi=0,52$, $p>0,01$). Показано, что СК был в 2 раза чаще при светлых фототипах кожи, чем при темных – у 250 (64,4%) и у 138 (35,6%) больных соответственно ($\varphi=8,16$, $p<0,01$).

При анализе поведенческих реакций у больных СК ($n=388$) и у лиц без СК ($n=446$) установлено, что первый солнечный ожог кожи в возрасте до 5 лет был у 114 (29,4%) больных СК и лишь у 21 (4,9%) лица без СК ($\varphi=10,2$, $p<0,01$); в возрасте от 6 до 10 лет – у 169 (43,6%) и 97 (21,7%) соответственно ($\varphi=6,79$, $p<0,01$). Солнечные ожоги в анамнезе имели 369 (95,1%) больных СК и 281 (63%) пациент без СК ($\varphi=12,41$, $p<0,01$), при этом в возрасте до 18 лет они были у 352 (90,8%) и у 174 (54,5%) соответственно ($\varphi=16,24$, $p<0,01$). Стойкий загар кожи в возрасте до 5 лет был у 179 (46,1%) больных СК и лишь у 108 (24,2%) лиц без СК ($\varphi=6,69$, $p<0,01$); в возрасте до 10 лет – у 371 (95,6%) и у 334 (74,9%) соответственно ($\varphi=9,06$, $p<0,01$).

Солнечное лентиго выявлено у 250 (64,4%) больных СК и лишь у 189 (42,4%) пациентов без СК ($\varphi=6,42$, $p<0,01$); дисхромии – у 63 (16,2%) и 5 (1,1%) соответственно ($\varphi=8,89$, $p<0,01$); телеангиэктазии – у 142 (36,9%) и 34 (7,6%)

соответственно ($\varphi=10,66$, $p < 0,01$); гиперплазии сальных желез – у 55 (14,2%) и 1 (0,2%) соответственно; ксероз кожи – у 171 (44,1%) и 90 (20,2%) соответственно ($\varphi=7,49$, $p < 0,01$); морщины – у 333 (85,8%) и 123 (27,6%) соответственно ($\varphi=18,2$, $p < 0,01$). Средства фотозащиты использовали лишь 104 (26,8%) больных СК и 219 (49,1%) лиц без СК ($\varphi=6,69$, $p < 0,01$).

На 2-м этапе проведен клинико-эпидемиологический и гендерный анализ СК в зависимости от вида соматической патологии в 4 группах сравнения. Установлено, что женщин было больше, чем мужчин в трех группах сравнения: в 4-й группе – 103 (62,4%) и 57 (37,6%) соответственно, в 1-й группе – 89 (62,2%) и 54 (37,8%) соответственно, в 3-й группе – 24 (60,0%) и 16 (40,0%) соответственно. В группе больных СК с ХОБЛ (2-я группа) преобладали мужчины – 37 (82,2%) и 8 (17,8%) соответственно. Более ранний дебют СК был у больных 1-й группы – в 46,7 (6,8) ($Me=47,0$; $min - 26$, $max - 62$) лет и 4-й группы – в 49,1 (5,4) ($Me=49,5$; $min - 31$, $max - 60$) лет; у больных СК с онкопатологией (3-я группа) и ХОБЛ (2-я группа) достоверно позже – в 52,2 (6,0) ($Me=52,0$, $min - 35$, $max - 62$) и 52,2 (4,5) ($Me=52,0$, $min - 41$, $max - 64$) лет соответственно ($p < 0,01$).

Во всех группах сравнения длительность существования СК превышала 5 лет: в 3-й группе таких больных было 31 (77,5%), во 2-й – 27 (60%), в 4-й – 89 (55,6%), в 1-й – 79 (55,2%).

Толчкообразное течение (появление 5 и более очагов СК за короткий промежуток времени) было у 29 (62,2%) больных СК с онкопатологией (3-я группа), у 9 (20,0%) – во 2-й группе, у 19 (13,3%) – в 1-й группе, у 21 (13,1%) – в 4-й группе. Установлено, что у онкобольных с СК (3-я группа) это было в возрасте 62,2 (11,5) ($Me=64,0$; $min - 35$, $max - 80$) лет и в среднем предшествовало на 2,1 (0,6) года выявлению онкологического процесса.

Максимальное количество (7) анатомических зон было поражено у 10 (22,2%) больных СК с ХОБЛ (2-я группа) и у 6 (15%) больных СК с онкопатологией (3-я группа). В 1-й группе таких больных было 13 (9%), в 4-й группе – 10 (6,2%). 6 анатомических зон было поражено у 52 (36,4%) больных в 1-й группе, у 14 (35%) – в 3-й группе, у 47 (29,4%) – в 4-й группе и у 13 (28,9%)

больных 2-й группы. 5 анатомических зон было поражено в 3-й группе у 15 (37,5%) больных, в 4-й – у 57 (35,6%), в 1-й – у 35 (24,5%), во 2-й – у 9 (20%). 4 анатомические зоны были поражены в 1-й группе у 26 (18,2%) больных, во 2-й – у 7 (15,6%), в 4-й – у 20 (12,5%) и в 3-й – у 5 (12,5%). 3 анатомические зоны были поражены во 2-й группе у 6 (13,3%) больных, в 4-й – у 20 (12,5%) и в 1-й – у 11 (7,7%). 2 анатомические зоны СК поражал только у 6 (3,8%) больных в 4-й группе и у 4 (2,8%) – в 1-й группе. 1 анатомическую зону СК поражал лишь у 2 (1,4%) больных 1-й группы.

Обращало внимание, что практически у всех больных СК с ХОБЛ (2-я группа) была поражена кожа головы/шеи и груди – у 44 (97,8%), практически у всех больных СК с онкопатологией (3-я группа) – кожа живота, спины и боковых поверхностей туловища – у 39 (97,5%). В 1-й и 4-й группе такой взаимосвязи не было.

Множественные очаги СК были у 28 (70%) больных с онкопатологией (3-я группа), у 29 (64,4%) больных ХОБЛ (2-я группа), в 4-й и 1-й группах – у 95 (59,4%) и у 74 (51,7%) больных соответственно. Единичные очаги были у 69 (48,3%) больных в 1-й группе, у 65 (40,6%) – в 4-й группе, во 2-й и 3-й группах – у 16 (35,6%) и 12 (30%) соответственно.

Среднее количество очагов СК у больных с ХОБЛ (2-я группа) и у больных с онкопатологией (3-я группа) было достоверно больше, чем у больных 1-й и 4-й групп – 19,6 (11) (Me=29,0; min – 6,0, max – 43,0); 19,1 (9,5) (Me=23,0; min – 8,0, max – 14,0); 13,6 (8,2) (Me=11,0; min – 1,0, max – 38,0) и 12,8 (6,8) (Me=15,0; min – 3,0, max – 31,0) ($p < 0,01$).

Установлена взаимосвязь количества очагов СК с преимущественной локализацией в зависимости от вида соматической патологии. Так, наибольшее количество очагов СК у больных ХОБЛ (2-я группа) было на коже головы/шеи – 6,3 (2,5) (Me=5,0; min – 2, max – 12); груди – 3,6 (2,0) (Me=3,0; min – 1, max – 10) и спины – 3,4 (2,2) (Me=3,0; min – 0,0, max – 9,0). У больных СК с онкопатологией (3-я группа) наибольшее количество очагов было на коже живота – 5,8 (2,5) (Me=5,5; min – 3,0, max – 12,0), боковых поверхностях туловища – 3,4 (1,7)

(Me=3,0; min – 0,0, max – 8,0) и спины – 3,3 (1,6) (Me=3,0; min – 1,0, max – 6,0). У больных 1-й и 4-й групп не было анатомических зон, где бы количество очагов СК в среднем превышало 3,0.

Выявлены особенности клинических типов СК в зависимости от вида соматической патологии. Так, гиперкератотический тип СК преобладал у больных с онкопатологией (3-я группа) и ХОБЛ (2-я группа) – 413 (54,0%) и 455 (51,6%) очагов соответственно. У больных 1-й и 4-й групп преобладали СК папулёзного типа – 1053 (54,5%) и 979 (47,6%) очагов соответственно. Во 2-й группе было 111 (12,6%) очагов пятнистого типа, в 4-й группе – 165 (8,1%), в 1-й группе – 115 (5,9%) и в 3-й группе – лишь 25 (3,3%).

При анализе размеров очагов СК в зависимости от вида соматической патологии отмечено, что у всех 40 (100,0%) больных СК с онкопатологией (3-я группа) очаги были только средних и крупных размеров, в то время как при ХОБЛ (2-я группа) таких больных было 39 (86,8%), а в 1-й и 4-й группах – 68 (47,5%) и 61 (38,1%) соответственно ($p < 0,01$).

Анализ тяжести СК в зависимости от вида соматической патологии показал, что среднетяжёлым (ИТ СК от 3 до 7 баллов) дерматоз был у 36 (80,0%) больных СК с ХОБЛ (2-я группа), у 31 (77,5%) больных СК с онкопатологией (3-я группа), в 1-й и 4-й группах – у 108 (75,5%) и у 111 (69,4%) больных соответственно. Лёгким (ИТ СК от 0 до 3 баллов) СК был у 49 (30,6%) больных в 4-й группе, в 1-й группе – у 35 (24,5%), во 2-й и 3-й группе – у 9 (22,5%) и у 9 (20,0%) соответственно ($p < 0,05$). Среднее значение ИТ СК у больных 1-й группы было 3,8 (1,0) (Me=3,8; min – 1,25, max – 6,0) балла, у больных 2-й и 4-й групп – 3,5 (0,6) (Me=3,5; min – 1,5, max – 5,25) и 3,5 (0,6) (Me=3,5; min – 2,0, max – 5,0), у больных 3-й группы – 3,4 (0,7) (Me=3,3; min – 2,0, max – 5,0) балла.

Средняя степень выраженности ДсП СК (ДсИ от 1,5 до 2,49 баллов) была у всех 45 (100,0%) больных ХОБЛ (2-я группа), у 38 (95,0%) больных с онкопатологией (3-я группа), в 4-й и 1-й группах – у 96 (58,7%) и у 84 (58,7%) больных соответственно ($p < 0,05$). Легкая степень выраженности ДсП СК (ДсИ от 0 до 1,49 баллов) была у 64 (41,3%) и у 59 (41,3%) больных в 4-й и 1-й группах и

лишь у 2 (5,0%) больных СК с онкопатологией (3-я группа), во 2-й группе таких больных не было. Наиболее высокое среднее значение ДСИ СК было у больных СК с ХОБЛ (2-я группа) – 1,9 (0,2) (Me=1,9; min – 1,5, max – 2,45) и у больных СК с онкопатологией (3-я группа) – 1,6 (0,2) (Me=1,4; min – 1,4, max – 2,1), наиболее низкие значения – у больных 1-й и 4-й групп: 1,5 (0,2) (Me=1,6; min – 1,0, max – 1,9) и 1,5 (0,1) (Me=1,6; min – 1,2, max – 1,8) балла соответственно. Показатели 2-й группы были статистически значимо выше, чем у больных 1-й ($p < 0,000001$), 3-й ($p=0,000007$) и 4-й групп ($p < 0,000001$), а показатели 3-й группы были выше, чем у больных 1-й ($p=0,03$) и 4-й ($p=0,02$) групп, показатели 1-й и 4-й групп были однородны ($p=1,0$).

Из 388 больных СК МН были выявлены у 186 (47,9%), в т. ч. у 81 (56,6%) больного 1-й группы, у 77 (48,1%) больных 4-й группы, у 16 (35,6%) больных 2-й группы, у 12 (30,0%) больных 3-й группы. Средний возраст больных СК с МН составил 60,3 (12,1) лет, при этом у мужчин – 60,5 (12,2) лет, у женщин – 60,1 (12,1) лет ($p=0,9$). Среди больных СК МН чаще выявляли у женщин, чем у мужчин – у 119 (64,0%) и у 67 (36,0%) соответственно ($\varphi=2,4$, $p < 0,01$). Особый интерес представил тот факт, что среди больных СК с МН во всех возрастных группах СК больше было женщин, чем у мужчин. В молодом возрасте женщин с СК и МН было больше в 1,4 раза, чем мужчин – 10 (58,2%) и 7 (41,2%) соответственно ($\varphi=1,03$, $p > 0,01$); в среднем возрасте – в 2 раза больше: 44 (66,7%) и 22 (33,3%) соответственно ($\varphi=3,9$, $p < 0,01$); в пожилом возрасте – в 1,7 раза больше: 55 (63,2%) и 32 (36,8%) соответственно ($\varphi=3,53$, $p < 0,01$); в старческом возрасте – в 1,7 раза больше: 10 (62,5%) и 6 (37,5%) больных соответственно ($\varphi=1,43$, $p=0,07$).

Отмечено, что во всех группах сравнения у большинства больных с множественными очагами СК были МН. Так, в 1-й группе таких больных было 64 (86,4%), в 4-й группе – 57 (60%), во 2-й группе – 16 (55,2%), в 3-й группе – 12 (42,9%). В дальнейшем СД 2-го типа был установлен у 62 (33,3%) больных, в т.ч. у 5 (41,1%) больных 3-й группы, у 29 (35,8%) больных 1-й группы, у 23 (29,8%) больных 4-й группы и у 5 (11,1%) больных 2-й группы.

У 168 (90,3%) больных СК с МН было поражено 5 и более анатомических зон, в т.ч. у 113 (95%) женщин и у 55 (82,1%) мужчин. Максимальное количество (7) анатомических зон было поражено у 14 (20,9%) мужчин и у 16 (13,4%) женщин; 6 анатомических зон – у 59 (49,6%) женщин и у 28 (41,8%) мужчин; 5 анатомических зон – у 38 (31,9%) женщин и у 13 (19,4%) мужчин; 4 анатомические зоны – у 5 (7,5%) мужчин и у 5 (4,2%) женщин; 3 анатомические зоны – у 7 (10,4%) мужчин и у 1 (0,8%) женщины. Среди мужчин чаще, чем среди женщин, выявляли больных с поражением до 5 анатомических зон – 12 (17,9%) и 6 (5,0%) больных соответственно ($\varphi=2,76$, $p < 0,01$).

У больных СК с МН преобладающей локализацией очагов были живот – у 183 (98,4%), боковые поверхности туловища – у 181 (97,3%), грудь – у 179 (96,2%), область головы/шеи – у 173 (93,0%), область спины – у 172 (92,5%). У женщин с МН очаги СК чаще, чем у мужчин, локализовались на коже груди – у 118 (99,2%) и у 61 (94,1%) соответственно ($\varphi=2,78$, $p < 0,01$), спины – у 116 (97,5%) и у 56 (83,5%) соответственно ($\varphi=3,37$, $p < 0,01$), а у мужчин – на коже боковых поверхностей туловища – 67 (100,0%) и 114 (95,8%) соответственно ($\varphi=2,7$, $p < 0,01$).

У больных СК с МН одинаково часто встречались очаги как гиперкератотического типа – 1643 (48,0%), так и папулёзного типа – 1562 (45,7%), а пятнистого типа – лишь 215 (6,3%).

У 128 (68,9%) больных СК с МН выявляли сочетание средних и крупных очагов; очаги СК только средних размеров были у 38 (20,4%), средних и мелких – у 18 (9,7%), сочетание мелких, средних и крупных очагов – лишь у 2 (1,0%).

При анализе тяжести СК у больных с МН по значению ИТ СК отмечено, что среднетяжёлым он был у 154 (82,8%), в т.ч. у 104 (87,4%) женщин и у 50 (74,6%) мужчин; легким – у 32 (17,2%) больных, в т.ч. у 17 (25,4%) мужчин и у 15 (12,6%) женщин ($\varphi=2,16$, $p=0,01$). Среднее значение ИТ СК у больных СК с МН составило 3,8 (0,8) ($Me=3,8$; $min - 2,0$ и $max - 6,0$), при этом у женщин – 4,0 (0,8) ($Me=3,3$; $min - 2,25$ и $max - 6,0$), у мужчин – 3,5 (0,6) ($Me=3,0$; $min - 2,0$ и $max - 5,5$) балла ($p < 0,0001$). Средняя степень выраженности ДсП была у 156 (83,9%) больных, в

т.ч. у 58 (86,6%) мужчин и у 98 (82,4%) женщин; лёгкая степень – у 30 (16,1%) больных, в т.ч. у 21 (17,6%) женщины и у 9 (13,4%) мужчин ($\varphi=0,76$ $p > 0,01$). Среднее значение ДсИ у больных СК с МН составило 1,6 (0,2) (Me=1,6; min – 1,2 и max – 2,4), при этом у женщин – 1,6 (0,1) (Me=1,6; min – 1,2 и max – 2,1), у мужчин – 1,7 (0,2) (Me=1,6; min – 1,3 и max – 2,4) балла ($p=0,05$).

Косвенным отражением хронической гипоксии и обусловленными этим МН, влияющими на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов (Александрова А.К., 2020), являются показатели сатурации, которые были изучены у 60 больных СК (45 больных 2-й группы, 15 больных 4-й группы), контролем были показатели 21 обследованного условно здорового человека.

Индекс апноэ/гипноэ во 2-й группе был статистически значимо выше ($p=0,003$), чем в 4-й группе – 7,6 (8,1) (Me=5,2; min – 0,7, max – 45,8) и 3,6 (4,3) (Me=1,9; min – 0, max – 15,7) и у лиц контрольной группы ($p=0,0003$) – 3,0 (3,5) (min – 0,4, max – 16,1). Показатели индекса апноэ/гипноэ между больными 4-й и контрольной группы не отличались между собой ($p=1,0$).

Индекс апноэ во 2-й группе составил 3,6 (7,1) (Me=1,4; min – 0 max – 42), в 4-й группе – 1,6 (3,3) (Me=0,6; min – 0, max – 13) ($p=0,06$); у лиц контрольной группы – 0,5 (0,5) (min – 0,0 max – 2,3), что статистически значимо отличалось от показателей больных 2-й группы ($p=0,005$).

Индекс гипноэ у больных 2-й группы составил в среднем 3,2 (2,8) (Me=2,8; min – 0, max – 11,3), в 4-й группе – 2,0 (1,8) (Me=1,4; min – 0, max – 6,3), ($p=0,2$). В контрольной группе данный показатель был ниже ($p=0,09$ и $p=1,0$), чем во 2-й и 4-й группах, и в среднем составил 1,6 (1,5) (min – 0, max – 5,7).

Минимальная сатурация во 2-й группе была ниже, чем в 4-й – 81,1 (9,3)% (Me=84; min – 42%, max – 91%) и 89,0 (5,0)% (Me=91; min – 78%, max – 95%) ($p=0,002$). У лиц контрольной группы минимальная сатурация в среднем была выше, чем во 2-й и 4-й группах – 89,8 (3,4)% (min – 83%, max – 95%), ($p=0,00006$ и $p=1,0$) соответственно.

Показатели средней сатурации у больных 2-й группы составили 92,0 (3,9)% (Me=91; min – 78%, max – 96%) и были статистически значимо ниже чем, в 4-й и

контрольной группам – 95,6 (1,3) % (Me=95; min – 93%, max – 97%) и 96,0 (1,1) % (min – 92%, max – 97%) соответственно ($p=0,000006$ и $p=0,0000001$). Показатель средней сатурации у лиц контрольной группы был выше, чем в 4-й группе ($p=1,0$).

Индекс десатурации у больных 2-й группы в среднем составил 5,8 (10,6) (Me=1,9; min – 0,0, max – 48,3) и был выше, чем в 4-й группе и контрольной группе –1,2 (2,4) (Me=0,6; min – 0,2, max – 9,7) и 1,3 (2,7) (min – 0, max – 11,5) соответственно ($p=0,003$ и $p=0,003$). Показатель индекса десатурации у лиц контрольной группы был выше, чем в 4-й ($p=1,0$).

На 3-м этапе проведены иммунно-генетические исследования у 97 больных СК в возрасте от 25 до 86 лет, в т.ч у 41 (42,3%) мужчины и у 56 (57,7%) женщин без дерматологической патологии, без ХОБЛ и без онкопатологии (4-я группа). Контрольная группа включала 22 человека без СК, отобранных по возрасту и половой принадлежности аналогично основной группе.

На основании комплексного клиничко-лабораторного исследования и определения показателей сатурации периферической крови показаны особенности МН и гипоксии у больных СК, обосновывающие применение препаратов метаболического действия (метформин) и озонотерапии.

Изучали распределение частот генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1 и проводили оценку соответствия популяционного равновесия Харди–Вайнберга. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга в группах сравнения не было выявлено.

Анализ распределения генотипов и аллелей rs1800471 гена TGF β 1 у больных 4-й группы и лиц контрольной группы показал наличие статистически значимой связи генотипов с СК ($\chi^2=7,34$; $p=0,027$) и выявил статистически значимую связь с частотами аллелей ($\chi^2=5,04$; $p=0,026$). Проведена оценка генетического риска для rs1800471 гена TGF β 1 путём парных сравнений распределения генотипов Arg/Arg, Arg/Pro и Pro/Pro и аллелей Arg и Pro. Показано, что увеличение генотипа Arg/Arg в 1,4 раза повышало шансы развития СК в 3,5 раза (ОШ=3,51; 95% ДИ 1,283–9,574). При этом для генотипов Arg/Pro и Pro/Pro значимых различий в распределении частот обнаружено не было. Анализ

разницы частот по аллелям Arg и Pro выявил повышение риска развития СК, связанного с аллелью Arg (ОШ=2,68; 95% ДИ 1,104–6,491) и сопряженную с ним утрату свойств минорной аллели Pro (ОШ=0,37; 95% ДИ 0,154–0,906). Таким образом, к генетическому риску развития СК можно отнести увеличение частоты генотипа Arg/Arg и аллели Arg rs1800471 гена TGF β 1.

У больных СК наиболее часто встречался гомозиготный генотип Arg/Arg, что отражало вероятность развития эпидермальной гиперплазии на фоне гиперпродукции фактора роста TGF β 1 [294, 332].

Проведены клинико-генетические сопоставления у больных 4-й группы с различным количеством очагов СК: единичные (n=34) и множественные (n=63). Установлено, что генотип Arg/Arg был у 56 (88,9%) больных с множественными СК и у 25 (73,5%) больных с единичными СК ($\phi=1,89$, $p=0,02$). Генотип Arg/Pro был у 8 (23,6%) больных с единичными СК и у 7 (11,1%) больных с множественными СК ($\phi=1,57$, $p > 0,05$). Примечательно, что генотип Pro/Pro был выявлен лишь у 1 (2,9%) больного с единичными СК, а среди больных с множественными СК таких лиц выявлено не было. Установлено, что у больных с множественными очагами СК чаще, чем у больных с единичными, встречался гомозиготный предковый генотип Arg/Arg, что, вероятно, указывало на его влияние на эпидермальную гиперплазию и гиперпродукцию фактора роста TGF β 1, способствующих тенденции к возникновению большого количества очагов СК.

При изучении распределения частот генотипов полиморфизма rs2227984 гена EGFR в группах сравнения отклонений от равновесия Харди–Вайнберга выявлено не было.

Анализ распределения генотипов и аллелей rs2227984 гена EGFR в группах сравнения показал отсутствие связи генотипов с СК ($\chi^2=6,03$; $p=0,051$) и, в то же время, выявил статистически значимую связь с частотами аллелей ($\chi^2=5,45$; $p=0,021$). Оценка генетического риска для rs2227984 гена EGFR проведена путём парных сравнений распределения генотипов A/A, A/T и T/T и аллелей A и T у больных 4-й группы и лиц контрольной группы. Обнаружены достоверные

различия в разнице частот для генотипа Т/Т ($\chi^2=5,92$; $p=0,015$), её увеличение повышало шансы развития СК почти в 4,5 раза (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,232–16,034). При этом для генотипов А/А и А/Т значимых различий в распределении частот обнаружено не было ($\chi^2=1,38$; $p=0,21$ и $\chi^2=2,05$; $p=0,153$ соответственно). Анализ разницы частот по аллелям А и Т выявил повышение шансов развития СК, связанного с минорной аллелью Т (ОШ=2,18; 95% ДИ 1,12–4,23) и сопряженную с ним утрату протективных свойств А-аллели (ОШ=0,62; 95% ДИ 0,41–0,93). Таким образом, к генетическому риску развития СК можно отнести увеличение частот генотипа ТТ и аллели Т полиморфизма rs2227984 гена EGFR.

Полученные результаты позволили установить, что риск высокой пролиферативной активности кератиноцитов при СК связан с Т-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR.

В дальнейшем клинико-генетические сопоставления проводили у больных с различным количеством очагов СК: единичные ($n=34$) и множественные ($n=63$). Установлено, что генотип Т/Т был у 30 (47,6%) больных с множественными очагами СК и у 10 (29,4%) больных с единичными очагами СК ($\phi=1,77$, $p=0,03$). Генотип А/Т был у 15 (44,1%) больных с единичными очагами СК и у 26 (41,3%) больных с множественными очагами СК ($\phi=0,27$, $p > 0,05$). Обращало внимание, что генотип А/А чаще выявляли среди больных с единичными очагами СК, чем среди больных с множественными очагами СК – у 9 (26,5%) и 7 (11,1%) соответственно ($\phi=1,89$, $p=0,02$).

Последующий анализ экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках позволил выявить ряд закономерностей: у больных 4-й группы, по сравнению с контрольной группой, выявлено уменьшение доли иммунокомпетентных клеток. Абсолютное содержание CD3⁺ клеток у больных 4-й группы было ниже в 2,7 раза ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой по критерию Манна-Уитни. Существенное угнетение хелперной активности лимфоцитов у больных 4-й группы выражалось в уменьшении доли CD4⁺ клеток в 2,5 раза ($p < 0,001$) в сравнении с показателями контрольной группы. Абсолютное содержание CD8⁺ клеток было достоверно снижено в 1,4 раза

($p < 0,001$) в 4-й группе по сравнению с контрольной, хотя величины содержания CD8+ клеток находились в пределах 0,1–0,56 Г/л. ИРИ CD4/CD8 был ниже в 1,9 раза ($p < 0,001$) в 4-й группе в сравнении с контрольной группой. При сравнении медианных значений количества CD16+ клеток в группах сравнения статистически значимых различий установлено не было ($p=0,94$). При анализе В-лимфоцитов по уровню экспрессии иммунологического маркера CD22 обнаружено, что у больных 4-й группы, в отличие от контрольной, имело место неинтенсивное, но достоверное снижение абсолютного количества В-лимфоцитов в 1,6 раза ($p=0,034$).

В дальнейшем клинико-иммунологические сопоставления проведены у больных с единичными ($n=23$) и множественными очагами СК ($n=39$). Выявлено повышение количества CD3+ клеток у больных с единичными СК в 1,1 раза в сравнении с больными с множественными СК ($p=0,061$); снижение хелперной активности CD4+ в 1,2 раза ($p=0,074$) у больных с множественными СК в сравнении с больными с единичными СК; установлено значимое снижение CD8+ клеток у больных с множественными СК по сравнению с больными единичными СК в 1,17 раза ($p=0,048$); снижение ИРИ CD4/CD8 у лиц с множественными СК по сравнению с больными с единичными СК в 0,97 раза ($p=0,52$); установлено, что количество CD16+ клеток у больных с единичными СК и множественными СК не отличалось между собой ($p=0,1$); выявлено снижение в 1,2 раза ($p=0,011$) количества CD22+ клеток у больных с множественными СК по сравнению с больными с единичными СК, что указывало на меньшую активность гуморального иммунитета при распространенном характере дерматоза.

Таким образом выявлено, что у больных СК иммунологические нарушения характеризовались депрессией Т- и В-лимфоцитарного звена, активацией цитотоксических лимфоцитов, что послужило обоснованием применения в комплексном лечении больных СК иммуннокорректирующей терапии.

На 4-м этапе оценивали эффективность разработанного комплексного метода ведения больных СК, включающего наряду с деструктивными методами, применение метформина в дозе 1000 мг/сутки в течение 3 месяцев, внутривенных

инфузий озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 5 мг/л в 200 мл раствора трижды в течение недели – курс 10 процедур, аллоферона подкожно в дозе 1 мг через день трижды в течение недели перед деструкцией очага СК, затем в той же дозе через день трижды в течение последующей недели, наружно использовали крем 20% азелаиновой кислоты 2раза/сутки на протяжении 3–4 месяцев. В последующем 160 больных 4-й группы были разделены методом случайной выборки на 2 терапевтические группы. Основная группа (80 больных) пролечена по разработанной методике, в группе сравнения (80 больных) проведена только деструкция очагов СК. Эффективность терапии оценивали по переносимости и анализу ближайших и отдаленных результатов лечения.

Основная группа и группа сравнения были статистически однородны по полу ($\phi=0,16$, $p < 0,01$), возрасту ($p > 0,05$), количеству очагов СК ($\phi=1,16$, $p > 0,05$), частоте генотипов rs1800471 гена TGF β 1 и rs2227984 гена EGFR ($p > 0,05$), количеству активно экспрессирующих клеток: CD3+ ($p=0,8$), CD4+ ($p=1,0$), CD8+ ($p=0,7$), ИРИ CD4/CD8 ($p=0,6$), CD16+ ($p=0,8$), CD22+ ($p=0,5$).

При анализе ближайших результатов лечения отмечено, что продолжительность воспалительной реакции в месте деструкции колебалась от 3 до 7 суток и в среднем составила в основной группе 4,7 (1,0) дней, в группе сравнения – 5,5 (1,0) ($p=0,000001$), время полного заживления в основной группе – 8,6 (1,3) дней, в группе сравнения – 9,9 (1,7) ($p=0,000001$).

Через 3 месяца после лечения отмечено, что в основной группе количество CD3+ клеток увеличилось в 2 раза ($p=0,000001$), в группе сравнения – в 1,5 раза ($p=0,000004$) по сравнению с исходными. У больных основной группы эти показатели были в 1,3 раза выше ($p=0,000001$) показателей больных в группе сравнения. Установлено увеличение количества CD3+ клеток внутри основной группы у больных с единичными СК в 2,5 раза ($p=0,002$) и множественными СК в 1,9 раза ($p=0,003$), менее выраженной была экспрессия в группе сравнения – в 1,7 ($p=0,003$) и 1,6 ($p=0,001$) раза соответственно. Сравнительный анализ количества CD3+ клеток у больных как с единичными СК, так и с множественными СК,

между основной группой и группой сравнения показал достоверное преобладание Т-лимфоцитов в 1,5 ($p=0,01$) и 1,22 ($p < 0,001$) раза соответственно. Характерным было значимое повышение CD3+ клеток у больных с единичными СК по сравнению с множественными – в 1,34 ($p=0,007$) и 1,1 ($p=0,03$) раза в основной и в группе сравнения.

После лечения отмечено статистически значимое увеличение количества CD4+ клеток в обеих группах: в основной группе они увеличились в 2,3 раза ($p=0,000001$), в группе сравнения – в 1,8 раза ($p=0,00001$) по сравнению с исходными. У больных основной группы эти показатели были в 1,4 раза выше ($p=0,000001$) показателей больных в группе сравнения. В основной группе у больных с единичными СК содержание CD4+ клеток увеличилось в 2,55 раза ($p=0,003$), с множественными СК – в 2,45 раза ($p < 0,001$), в группе сравнения уровень CD4+ клеток с единичными СК и множественными СК характеризовался менее выраженным увеличением – в 1,8 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,001$). Сравнительный анализ уровня CD4+ клеток в основной группе и группе сравнения показал достоверное увеличение CD4+ клеток в 1,64 раза ($p < 0,001$) у больных с единичными СК и в 1,5 раза ($p < 0,001$) – с множественными СК. Установлено повышение CD4+ клеток у больных с единичными СК по сравнению с больными с множественными СК: в 1,37 ($p < 0,001$) в основной группе и в 1,25 ($p=0,06$) раза – в группе сравнения.

После лечения отмечали увеличение содержания CD8+ в основной группе в 1,5 раза ($p=0,00001$), в группе сравнения – в 1,4 раза ($p=0,00005$). У больных основной группы эти показатели были в 1,1 раза выше ($p=0,00003$) показателей больных в группе сравнения. В основной группе у больных с единичными СК содержание CD8+ клеток увеличилось в 1,2 раза ($p=0,07$), с множественными СК – в 1,8 раза ($p=0,003$), в группе сравнения уровень CD8+ клеток у больных с единичными СК и множественными СК увеличился в 1,5 ($p=0,01$) и 1,4 ($p=0,002$) раза соответственно. Сравнительный анализ уровня CD8+ клеток в основной группе и группе сравнения показал, что у больных с единичными СК он был в 1,02 раза ($p=0,07$) выше, у больных с множественными СК – в 1,1 раза ($p=0,001$). Установлено

повышение CD8+ клеток у больных с множественными СК, по сравнению с единичными СК, в 1,02 раза ($p=0,9$) в основной группе, а в группе сравнения у больных с единичными СК по сравнению с множественными – в 1,1 ($p=0,13$) раза.

Сравнительный анализ показателей ИРИ CD4/CD8 после лечения показал значимое увеличение в обеих группах: в основной группе – в 1,5 раза ($p=0,000001$), в группе сравнения – в 1,2 раза ($p=0,000008$). У больных основной группы этот показатель был в 1,3 раза выше ($p=0,000001$) показателя больных в группе сравнения. Показано увеличение ИРИ CD4/CD8 в основной группе у больных с единичными СК и множественными СК в 1,9 ($p=0,003$) и 1,4 раза ($p=0,005$) соответственно. В группе сравнения у больных с единичными СК и множественными СК после лечения ИРИ CD4/CD8 достоверно увеличивался в 1,2 ($p=0,003$) и в 1,21 ($p < 0,001$) раза. Сравнительный анализ показателей ИРИ CD4/CD8 основной и группы сравнения показал, что у больных с единичными СК он был в 1,6 раза ($p < 0,001$) выше, у больных с множественными СК – в 1,2 раза ($p < 0,001$). Установлено повышение ИРИ CD4/CD8 у больных с единичными СК по сравнению с больными с множественными СК в 1,39 ($p < 0,001$) в основной группе и в 1,08 ($p=0,79$) раза – в группе сравнения.

Количество CD16+ клеток у больных в группах сравнения до и после лечения не имело достоверных различий ($p > 0,05$), при этом диапазон величин составлял от 0,13 до 0,73 Г/л. Сравнение уровня CD16+ клеток до и после лечения с помощью критерия Вилкоксона показало достоверное их увеличение в основной группе в 1,7 раза ($p=0,000001$), в группе сравнения – в 1,4 раза ($p=0,0005$); в основной группе у больных с единичными СК – в 1,9 раза ($p=0,003$), с множественными СК – в 1,45 раза ($p < 0,001$), в группе сравнения в – 1,35 раза ($p=0,003$) и в 1,36 раза ($p=0,022$) соответственно.

После лечения в основной группе количество CD22+ клеток достоверно увеличилось в 2,1 раза ($p=0,000001$), в группе сравнения – в 1,6 раза ($p=0,000004$). У больных основной группы эти показатели были в 1,3 раза выше ($p=0,000001$) показателей больных в группе сравнения. Сравнение медианных значений количества CD22+ клеток до лечения у больных с единичными СК и множественными СК в основной группе показало значимые различия ($p=0,027$),

выражавшиеся в увеличении экспрессии CD22+ у больных с единичными СК. Сравнительный анализ распределения CD22+ клеток у больных СК до и после лечения показал статистически достоверное увеличение количества эффекторных клеток гуморального иммунитета в каждой из исследуемых групп: в основной группе у больных с единичными СК – в 2,2 раза ($p=0,003$), с множественными СК – в 2 раза ($p < 0,001$), в группе сравнения – в 1,5 раза ($p=0,004$) и в 1,5 раза ($p < 0,001$) соответственно. Достоверными являлись различия в увеличении CD22+ клеток у больных с единичными СК в основной и группе сравнения – в 1,6 раза ($p < 0,001$), у больных с множественными СК – в 1,4 раза ($p < 0,001$). После лечения определение удельной доли CD22+ клеток позволило установить их достоверное увеличение у больных с единичными СК в сравнении с множественными СК в 1,3 раза ($p < 0,001$) в основной группе и в 1,2 раза ($p=0,038$) – в группе сравнения.

Анализ отдаленных результатов лечения подтвердил высокую эффективность разработанного метода ведения больных. У 144 (97,5%) больных после удаления СК методом криодеструкции наблюдалось полное восстановление кожи в месте воздействия без образования рубцов, в т.ч. у 77 (98,7%) больных в основной группе и у 65 (92,9%) – в группе сравнения. У 6 (4,1%) больных было отмечено формирование атрофического рубца в месте криовоздействия, в т.ч. у 5 (7,1%) – в группе сравнения и лишь у 1 (1,3%) – в основной группе ($\varphi=1,91$, $p=0,02$).

Рецидивы СК в течение 24 месяцев наблюдения были у 38 (23,8%), в т.ч. у 32 (40,0%) больных группы сравнения и у 6 (7,5%) больных основной группы ($\varphi=5,71$, $p < 0,01$). У большинства больных СК ремиссия продлилась свыше 2 лет – у 122 (76,3%): в основной группе таких больных было в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения – 74 (92,5%) и 48 (60,0%) больных соответственно ($\varphi=5,15$, $p < 0,01$).

Ремиссия от 1,5 до 2 лет была у 27 (33,8%) больных группы сравнения и лишь у 5 (6,3%) больных основной группы ($\varphi=4,64$, $p < 0,01$). Ремиссия от 1 года

до 1,5 лет была у 5 (6,3%) больных группы сравнения и у 1 (1,2%) больного основной группы ($\varphi=1,78$, $p=0,03$).

Показано, что продолжительность ремиссии зависела от генотипа больных СК. Так, у 6 больных СК с длительностью ремиссии от 1 до 1,5 лет был генотип Arg/Arg полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1. У всех этих больных был выявлен генотип Т/Т полиморфизма гена rs2227984 гена EGFR. Из 19 больных СК с длительностью ремиссии от 1,5 до 2 лет у 18 (94,7%) был выявлен генотип Arg/Arg полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1 и лишь у 1 (5,3%) – генотип Arg/Pro полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1. При анализе полиморфизма гена rs2227984 гена EGFR у этих больных у 9 (47,4%) был выявлен генотип Т/Т, у 8 (42,1%) – генотип А/Т и лишь у 2 (10,5%) – генотип А/А. Из 72 больных СК с длительностью ремиссии более 2 лет у 57 (79,2%) был выявлен генотип Arg/Arg полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1, у 14 (19,4%) – генотип Arg/Pro и лишь у 1 (1,4%) – генотип Pro/Pro. При анализе полиморфизма гена rs2227984 гена EGFR у этих больных у 33 (45,8%) был выявлен генотип А/Т, у 25 (34,7%) – генотип Т/Т, у 14 (19,4%) – генотип А/А. Таким образом, продолжительность ремиссии менее 2 лет была статистически значимо ассоциирована с генотипом Arg/Arg и Arg –аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1 ($\varphi=2,35$, $p < 0,01$) и с генотипом Т/Т и Т-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR ($\varphi=2,21$, $p=0,01$).

С помощью полученных в исследовании данных методом многомерной статистики (метод бинарной логистической регрессии) изучены причинно-следственные связи и установлена роль факторов риска развития соматической патологии. В окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии было включено 5 признаков: пол пациента (X_1), возраст дебюта СК (X_2), МН (X_3), генотип гена TGF β 1 (X_4), генотип гена EGFR (X_5). Анализ полученной модели показал, что на риск развития соматической патологии наибольшее влияние оказывали 2 фактора: «возраст дебюта СК», «генотип гена TGF β 1».

При оценке дискриминирующей способности математической модели (диагностические характеристики): показатель AUC составил 92,6%, с

достигнутыми значениями уровня статистической значимости ($p=0,003$), чувствительность – 74,2%; специфичность – 83,1%; эффективность – 78,6%; прогностическая ценность положительного результата – 67,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 87,1%. Все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эту модель можно использовать как диагностический тест.

С помощью метода бинарной логистической регрессии изучены причинно-следственные связи и установлена роль факторов риска развития МН у больных СК. В окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии было включено 5 признаков: количество гипрекератотических очагов СК крупных размеров (X_1), количество пораженных СК анатомических зон (X_2), количество СК папулёзного типа (X_3), количество СК пятнистого типа (X_4), количество СК гиперкератотического типа (X_5). Анализируя полученную модель, отмечено, что на риск развития МН у больных СК наиболее влияют 2 фактора – количество гипрекератотических очагов СК крупных размеров и количество пораженных СК анатомических зон.

При оценке дискриминирующей способности математической модели (диагностические характеристики) показатель AUC составил 88,7%, с достигнутыми значениями уровня статистической значимости ($p=0,0001$), чувствительность – 73,5%; специфичность – 88,9%; эффективность – 81,2%; прогностическая ценность положительного результата – 99,5%; прогностическая ценность отрицательного результата – 81,4%. Все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эту модель можно использовать как диагностический тест.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной проблемы современной медицины – разработана стратегия персонафицированного ведения и повышения эффективности лечения больных СК на основании комплексного клинико-эпидемиологического, биофизического, иммуногенетического анализа и установлении роли выявленных нарушений в патогенезе дерматоза.

1. По результатам осмотра 834 пациентов в возрасте от 26 до 86 лет ЭПВПЧ выявили у 476 (57,1%), в т.ч. СК – у 388 (81,5%), плоские бородавки – у 115 (24,2%), вульгарные бородавки – у 108 (22,7%), остроконечные кондиломы – у 50 (10,5%). Установлено, что СК был у всех осмотренных лиц старческого возраста – у 30 (100%), у 167 (85,2%) лиц пожилого возраста, у 150 (58,4%) лиц среднего возраста и лишь у 41 (11,7%) – в молодом возрасте. Показаны гендерные различия встречаемости СК в различных возрастных группах.

2. Анализ поведенческих реакций показал, что первый солнечный ожог кожи в возрасте до 5 лет был у 114 (29,4%) больных СК и у 21 (4,9%) лиц без СК ($\varphi=10,2$, $p < 0,01$); активно загорать в возрасте до 5 лет начали 179 (46,1%) больных СК и лишь 108 (24,2%) лиц без СК ($\varphi=6,69$, $p < 0,01$). У больных СК ($n=388$) были более выражены признаки фотоповреждения кожи, чем у лиц без СК ($n=446$): солнечное лентиго – у 250 (64,4%) и 189 (42,4%) ($\varphi=6,42$, $p < 0,01$); дисхромии – у 63 (16,2%) и 5 (1,1%) соответственно ($\varphi=8,89$, $p < 0,01$); телеангиэктазии – у 142 (36,9%) и 34 (7,6%) соответственно ($\varphi=10,66$, $p < 0,01$); гиперплазии сальных желез – у 55 (14,2%) и 1 (0,2%) соответственно; ксероз кожи – у 171 (44,1%) и 90 (20,2%) соответственно ($\varphi=7,49$, $p < 0,01$); морщины – у 333 (85,8%) и 123 (27,6%) соответственно ($\varphi=18,2$, $p < 0,01$).

3. Выявлены клинико-эпидемиологические и дерматоскопические особенности СК в зависимости от вида соматической патологии. У 35 (87,5%) больных СК с онкопатологией кишечника установлено поражение 5 и более анатомических зон; у 39 (97,5%) больных – преимущественная локализация СК в

области живота, спины и боковых поверхностей туловища; у 28 (70%) больных – множественные очаги, среднее количество – 19,1 (9,5) (Me=23,0; min – 8,0, max – 41); у 40 (100%) – сочетание средних и крупных размеров очагов с преобладанием СК гиперкератотического типа – 413 (54%); ИТ СК 3,4 (0,7) (Me=3,3; min – 2,0, max – 5,0) балла при ДСИ 1,6 (0,2) (Me=1,6; min – 1,4, max – 2,1) балла. У 29 (62,2%) больных было толчкообразное появление СК, которое в среднем за 2,1 (0,6) года предшествовало выявлению онкопатологии кишечника.

4. У 32 (71,1%) больных СК с ХОБЛ было поражено 5 и более анатомических зон, у 44 (97,8%) больных преимущественная локализация СК была в области головы/шеи и груди; у 29 (64,4%) больных имелись множественные очаги, среднее количество – 19,6 (11) (Me=29,0; min – 6,0, max – 43); у 39 (86,8%) больных – сочетание средних и крупных размеров очагов с преобладанием СК гиперкератотического типа – 455 (51,6%); ИТ СК 3,5 (0,6) (Me=3,5; min – 1,5, max – 5,25) при ДСИ 1,9 (0,2) (Me=1,9; min – 1,5, max – 2,45) балла.

5. У 100 (69,9%) больных СК с ДП было поражено 5 и более анатомических зон без преимущественной локализации; у 74 (51,7%) больных были множественные очаги, среднее количество очагов – 13,6 (8,2) (Me=11,0, min – 1,0, max – 38); у 68 (47,5%) больных – сочетание средних и крупных очагов с преобладанием СК папулёзного типа – 1053 (54,5%); ИТ СК 3,8 (1,0) (Me=3,8; min – 1,25, max – 6,0) балла при ДСИ 1,5 (0,2) (Me=1,6; min – 1,0, max – 1,9) балла.

6. У 114 (71,3%) больных СК без ДП и соматической патологии было поражено 5 и более анатомических зон без преимущественной локализации; у 95 (59,4%) больных имелись множественные очаги, среднее количество очагов – 12,8 (6,8) (Me=15,0; min – 3,0, max – 31); у 62 (38,7%) больных СК были мелких и средних размеров, у 61 (38,1%) – средних и крупных размеров, с преобладанием СК папулёзного типа – 979 (47,6%); ИТ СК 3,5 (0,6) (Me=3,5; min – 2,0, max – 5,0) при ДСИ 1,5 (0,1) (Me=1,6; min – 1,2, max – 1,8) балла.

7. У 186 (47,9%) больных СК были выявлены МН, чаще у женщин, чем у мужчин, – у 119 (64,0%) и у 67 (36,0%) соответственно ($\phi=2,4$, $p < 0,01$), в т. ч. У

81 (56,6%) больных СК с ДП, у 77 (48,1%) больных СК без ДП и соматической патологии, у 16 (35,6%) больных СК с ХОБЛ, у 12 (30,0%) больных СК с онкопатологией кишечника. У 183 (98,4%) больных СК с МН преобладающей локализацией очагов была кожа живота, у 181 (97,3%) – боковые поверхности туловища; у 128 (68,9%) больных было сочетание очагов средних и крупных размеров, с одинаковой частотой встречаемости СК гиперкератотического типа – 1643 (48,0%) и папулёзного типа – 1562 (45,7%); ИТ СК 3,8 (0,8) (Me=3,8; min – 2,0 и max – 6,0), при этом у женщин – 4,0 (0,8) (Me=3,3; min – 2,25 и max – 6,0), у мужчин – 3,5 (0,6) (Me=3,0; min – 2,0 и max – 5,5) балла ($p < 0,0001$); ДсИ 1,6 (0,2) (Me=1,6; min – 1,2, max – 2,4) балла, при этом у женщин – 1,6 (0,1) (Me=1,6; min – 1,2 и max – 2,1), у мужчин – 1,7 (0,2) (Me=1,6; min – 1,3 и max – 2,4) балла ($p=0,05$).

8. Установлено, что генетический риск развития СК ассоциирован с генотипом Arg/Arg и Arg-аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1, при этом увеличение генотипа Arg/Arg в 1,4 раза повышает риск развития СК в 3,5 раза (ОШ=3,51; 95% ДИ 1,283–9,574). Генотип Arg/Arg гена TGF β 1 выявлен у 56 (88,9%) больных с множественными очагами СК и у 25 (73,5%) больных с единичными ($\phi=1,89$, $p=0,02$). Генетический риск развития СК ассоциирован с T-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR и сопровождался увеличением частоты генотипа T/T и частоты T-аллели. Наличие генотипа T/T увеличивало риск развития СК в 4,5 раза (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,232–16,034). Генотип T/T гена EGFR выявлен у 30 (47,6%) больных с множественными СК и у 10 (29,4%) больных с единичными очагами ($\phi=1,77$, $p=0,03$).

9. Установлено, что иммунологические нарушения у больных СК характеризовались депрессией экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках в сравнении с контрольной группой: CD3⁺ клеток – в 2,7 раза ($p < 0,001$); CD4⁺ клеток – в 2,5 раза ($p < 0,001$); CD8⁺клеток – в 1,4 раза ($p < 0,001$); ИРИ CD4/CD8 – в 1,9 раза ($p < 0,001$); CD22⁺ клеток – в 1,6 раза ($p=0,034$); были более выраженными у больных с множественными СК, чем с единичными: CD3⁺клеток – в 1,1 раза ($p=0,06$); CD4⁺клеток – в 1,2 раза ($p=0,07$);

CD8+клеток – в 1,17 раза ($p=0,048$); ИРИ CD4/CD8 в – 0,97 ($p=0,52$); CD22+клеток 1,2 раза ($p=0,011$).

10. У больных СК, по сравнению с условно здоровыми лицами, установлены нарушения показателей сатурации, индексов апноэ, гипноэ, апноэ/гипноэ, десатурации, более выраженные у больных СК с ХОБЛ ($p < 0,001$).

11. Разработан оригинальный персонифицированный подход к ведению больных СК с применением в комплексном лечении методов деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин), топического использования крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты. Применение разработанного комплексного подхода к ведению больных СК показало более высокую эффективность по сравнению с традиционным лечением. Стойкая клиническая ремиссия свыше 2 лет была у 74 (92,5%) больных, пролеченных по разработанной методике, и лишь у 48 (60,0%) больных, пролеченных традиционно ($\phi=5,15$, $p < 0,01$).

12. Разработана математическая модель риска развития соматической патологии у больных СК, полученная с помощью метода бинарной логистической регрессии с учетом клинико-эпидемиологических и генетических факторов, отличающаяся простотой в использовании и высокими показателями: показатель AUC – 92,6%; чувствительность – 74,2%; специфичность – 83,1%; эффективность – 78,6%; прогностическая ценность положительного результата – 67,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 87,1%, включающая в качестве предикторов заболевания ($p=0,003$) пол, возраст дебюта СК, МН и вид полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1 и rs2227984 гена EGFR.

13. С помощью метода бинарной логистической регрессии на основании клинико-эпидемиологических факторов, разработана математическая модель риска развития МН у больных СК, характеризующаяся простотой в использовании и высокими показателями: показатель AUC – 88,7%; чувствительность – 73,5%; специфичность – 88,9%; эффективность – 81,2%; прогностическая ценность положительного результата – 99,5%; прогностическая

ценность отрицательного результата – 81,6% и включающая в качестве предикторов заболевания ($p=0,001$) количество и вид СК, количество пораженных анатомических зон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Определение преимущественной локализации СК, их количества, вида и дерматоскопических паттернов может быть использовано с целью раннего выявления соматической патологии.

2 Использование разработанного персонифицированного подхода к ведению больных СК, включающего, наряду с деструкцией очагов СК, применение индукторов интерферона, озонотерапии, препаратов метаболического действия, наружного использования крема 20% азелаиновой кислоты и фотозащитных средств позволяет достичь длительной и стойкой клинической ремиссии.

3 Повышение информированности населения о негативном влиянии чрезмерной инсоляции, особенно в детском возрасте, и коррекция поведенческих реакций (предупреждение раннего первого солнечного ожога, контроль возраста первого активного загара) позволит минимизировать фотоповреждение кожи и риски развития фотоиндуцированной патологии, в т.ч. СК.

4 Необходимо внедрить результаты представленного диссертационного исследования в практику образовательного процесса последипломного обучения врачей, включить их в соответствующие методические документы, регламентирующие деятельность дерматологических и косметологических клиник.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВБ	– вульгарные бородавки
ВПЧ	– вирус папилломы человека
Г/л	– грамм на литр
ДИ	– доверительный интервал
ДП	– дерматологическая патология
ДсИ	– дерматоскопический индекс
ДсП	– дерматоскопический паттерн
Ед	– единичные
ИР	– инсулинорезистентность
ИРИ	– индекс иммунореактивности
ИТ СК	– индекс тяжести себорейного кератоза
Мг/л	– миллиграмм на литр
МкЕд/мл	– микро единица на миллилитр
Мж	– множественные
Ммоль/л	– миллимоль на литр
МН	– метаболические нарушения
нг/мл	– нанограмм вещества в 1 мл
НГН	– нарушение гликемии натощак
НТГ	– нарушенная толерантность к глюкозе
ОК	– остроконечные кондиломы
ОР	– относительный риск
ОФР	– озонированный физиологический раствор
ОШ	– отношение шансов
ПБ	– плоские бородавки
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
с	– секунда
СД	– сахарный диабет
СК	– себорейный кератоз
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЭП ВПЧ	– пролиферации кожи, обусловленных вирусом папилломы человека
TGF β 1	– ген трансформирующий фактор роста- β 1
EGFR	– ген рецептора эпидермального фактора роста

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абрамова, Т. В. Актинический кератоз: современный взгляд на проблему [Текст] / Т. В. Абрамова, Е. К. Мураховская, Ю. П. Ковалева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 6. – С. 5–13.
2. Авад, Ж. М. Ж. Вирус папилломы человека как эпигенетический кофактор развития ряда эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи [Текст] / Ж. М. Ж. Авад, Е. С. Снарская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22, № 5–6. – С. 138–148.
3. Александрова, А. К. Инсулинорезистентность и себорейный кератоз [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 73–78.
4. Александрова, А. К. Экспрессия p16 у больных себорейным кератозом [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова, О. К. Александрова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 82.
5. Александрова, А. К. Болезнь Хейли-Хейли и множественный себорейный кератоз на фоне инсулинорезистентности: клинический случай [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 5. – С. 158–161.
6. Александрова, А. К. Гиперэкспрессия белка p63 у пациентов с себорейным кератозом при сопутствующих нарушениях углеводного обмена [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 4. – С. 18–25.
7. Александрова, А. К. К вопросу о клинических и иммуногистохимических особенностях инвертирующего фолликулярного кератоза / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова, В. А. Филатова // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 312–316.

8. Александрова, А. К. К вопросу о морфологических особенностях себорейного кератоза [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова // Клини. эксп. морфология. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 21–27.

9. Александрова, А. К. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика себорейного кератоза [Текст] : дис. ... доктора мед. наук : 14.03.02, 14.01.10 : защищена 21 декабря 2020 г. / Александрова Александра Константиновна ; Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. – Москва, 2020. – 223 с.

10. Александрова, А. К. Особенности пигментации себорейного кератоза [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 3. – С. 10–15.

11. Александрова, А. К. Особенности течения себорейного кератоза у пациентов с нарушением углеводного обмена [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 5. – С. 33–38.

12. Александрова, А. К. Себорейный кератоз и вульгарные бородавки у пациента с вульгарным ихтиозом [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова, А. С. Тертычный // Кубанский медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 150–153.

13. Александрова, А. К. Себорейный кератоз как неизменный спутник старения. Современный взгляд на этиологию и патогенез [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова, В. А. Филатова // Пространство и Время. – 2018. – № 1–2 (31–32). – С. 295–301.

14. Александрова, А. К. Себорейный кератоз: современные представления о патогенезе [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 4. – С. 28–34.

15. Александрова, А. К. Современные представления о роли в клеточном цикле белков – ингибиторов циклин-зависимых киназ p16 И p27 [Текст] / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1. – С. 7–10.

16. Андосова, Л. Д. Современные представления о роли вируса папилломы человека в генезе цервикального рака (обзор) [Текст] / Л. Д. Андосова, К. Н. Конторщикова, О. В. Качалина // Медицинский Альманах. – 2011. – № 5. – С. 116–120.
17. Анисимова, Л. А. Порокератоз поверхностный диссеминированный актинический: клинический случай [Текст] / Л. А. Анисимова, О. А. Сидоренко, В. В. Старостенко // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 1. – С. 130–133.
18. Бакулев, А. Л. Дерматоскопия в диагностике пигментных невусов кожи [Текст] / А. Л. Бакулев, О. М. Конопацкова, Ю. В. Станчина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 4. – С. 48–56.
19. Балущкий, В. В. Синдром Лезера–Трела при раке ободочной кишки: собственное наблюдение [Текст] / В. В. Балущкий, И. А. Виноградов // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 8. – С. 90–92.
20. Батрова, Ю. В. Защита от ВПЧ [Текст] / Ю. В. Батрова // Медицинский Вестник. – 2015. – № 17–18. – С.10.
21. Безуглый, А. П. Высокочастотное ультразвуковое исследование маркеров старения кожи [Текст] / А. П. Безуглый, Р. Н. Волошин, П. А. Белков // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 1 (27). – С. 72–85.
22. Безуглый, А. П. Высокочастотное ультразвуковое исследование новообразований кожи в практике дерматолога и косметолога [Текст] / А. П. Безуглый // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – № 2 (66). – С. 36–39.
23. Безуглый, А. П. Диагностика поздних осложнений после введения филлеров методом высокочастотной ультразвуковой визуализации [Текст] / А. П. Безуглый, Т. В. Проценко, Р. Н. Волошин // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2020. – № 3 (29). – С. 53– 57.
24. Безуглый, А. П. Сравнительное исследование кожи у больных псориазом методами высокочастотной ультразвуковой визуализации и

гистоморфометрии [Текст] / А. П. Безуглый, Т. В. Проценко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2021. – № 1 (31). – С. 6–11.

25. Безунов, Р. В. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне [Текст]: учебное пособие / Р. В. Бузунов; И. Л. Иванова; Ю. Н. Кононов [и др.] – Ижевск, 2013. – 40 с.

26. Беляев, В. В. Папилломавирусная инфекция (бородавки): аспекты клиники и лечения [Текст] / В. В. Беляев, Ю. С. Цветаева // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 5. – С. 97–100.

27. Бондаренко, Г. М. Застосування місцевих засобів терапії в лікуванні гострокінцевих кондилом (огляд) [Текст] / Г. М. Бондаренко, Ю. В. Щербакова // Дерматологія та венерологія. – 2014. – № 4 (66). – С. 5–19.

28. Бутов, Ю. С. Дерматовенерология [Текст]. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 896 с.

29. Бутов, Ю. С. Криотерапия и криодеструкция в дерматологии [Текст] / Ю. С. Бутов, С. Н. Ахтямов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 5. – С. 55–61

30. Быстрицкая, Е. А. Опыт лечения с помощью лазера возрастных образований на коже лица [Текст] / Е. А. Быстрицкая, Н. Н. Чернакова, Т. И. Василенко // Вестник последипломного медицинского образования. – 2007. – № 3-4. – С. 34–35.

31. Васенова, В. Ю. Особенности патогенеза, клинической картины и лечения актинического кератоза [Текст] / В. Ю. Васенова, Ю. С. Бутов, М. С. Иванова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 34–37.

32. Вирусные бородавки [Текст] : клинические рекомендации РФ 2013-2017. – Москва, 2015. – 9 с.

33. Возможности сомнологического исследования у пациентов с саркоидозом легких и кожи [Текст] / Н. Е. Моногарова, Т. В. Проценко, А. А.

Зейналова, Е. В. Семендяева, Е. Р. Цирковская А. Н. Провизион, Е. М. Соловьева, И. А. Колесникова // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2021. – № 1 (31). – С. 40 – 46.

34. Волгарева, Г. М. Меланома и вирусы папилломы человека: есть ли перспектива для исследования? [Текст] / Г. М. Волгарева, И. Н. Михайлова, Д. А. Головина // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71, № 2. – С. 121–127.

35. Воробьева, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Текст] : учебник / А. А. Воробьева. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2014. – 705 с.

36. ВПЧ-ассоциированные заболевания и качество жизни женщин [Текст] / Е. Г. Сычева [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 39–44.

37. Встречаемость кожных типов вируса папилломы человека в патологиях кожи [Текст] / А. Ю. Кладова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2009. – № 9. – С. 44–50.

38. Вульф, К. Дерматология по Томасу Фицпатрику [Текст] / К. Вульф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд. – Москва : Практика, 2007. – 1248 с.

39. Выявление, типирование и количественное определение вирусов папилломы человека [Текст]. – Москва, 2012. – 32 с.

40. Гайдаш, Н. В. К вопросу об эффективности лечения актиничекого кератоза с использованием метода фракционного фототермолиза [Текст] / Н. В. Гайдаш, Н. А. Цыганкова, Е. А. Карасев // Военно-мед. журнал. – 2010. – № 12. – С. 57.

41. Гамаюнов, С. В. Локальные методы терапии базально-клеточного рака кожи [Текст] / С. В. Гамаюнов, К. С. Корчагина // Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». – 2016. – Т. 39. — С. 74–82.

42. Гаранина, О. Е. Дерматоскопия [Текст] / О. Е. Гаранина. – Москва, 2015. – 135 с.

43. Геворков, А. Р. Паранеопластические синдромы (обзор) [Текст] / А. Р. Геворков, С. Л. Дарьялова // Клин. геронтология. – 2009. № 2. – С. 34–49.

44. Гейниц, А. В. Современные методы лечения кератозов кожи (обзор литературы) [Текст] / А. В. Гейниц, Е. Е. Дремова // Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19, вып. 2. – С. 52–56.
45. Генодиагностика ассоциации ДНК вирусов папилломы человека рода *beta* с себорейным кератозом у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных больных [Текст] / Л. В. Корнева [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 4–7.
46. Гетьман, А. Д. Дерматоскопия новообразований кожи [Текст] : учебное издание для ординаторов, интернов и врачей, проходящих повышение квалификации по специальностям «Онкология», «Дерматовенерология» и «Косметология» / А. Д. Гетьман. – Екатеринбург : Уральский Рабочий, 2015. – 160 с.
47. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц ; пер. с англ. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
48. Глушок, В. С. Патоморфологическое обоснование комплексной терапии больных актиническим кератозом [Текст] / В. С. Глушок // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2018. – № 1-4. – С. 54–62.
49. Гончарова, Я. А. Вирус папилломы человека и кожный канцерогенез [Текст] / Я. А. Гончарова // Дерматология и венерология. – 2005. – № 2. – С. 28–33.
50. Гончарова, Я. А. Состояние общего клеточного иммунитета у больных с активными проявлениями папилломавирусной инфекции кожи [Текст] / Я. А. Гончарова, О. А. Проценко // Дерматология и венерология. – 2009. – № 2. – С. 12–15.
51. Гончарова, Я. А. Сравнительный анализ эффективности различных деструктивных методов лечения эпителиальных новообразований кожи, обусловленных вирусом папилломы человека [Текст] / Я. А. Гончарова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – № 4. – С. 513–515.

52. Гурина, Н. С. Результаты лечения доброкачественных новообразований кожи [Текст] / Н. С. Гурина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 589.

53. Гусаков, Н. И. Дифференциальная диагностика заболеваний кожи в дерматокосметологии [Текст] / Н. И. Гусаков // Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва. – 2011. – № 1-2. – С. 110–122.

54. Дегтев, М. В. Особенности заживления ран при криодеструкции, высокочастотной коагуляции и медикаментозном гемостазе при вирусных бородавках [Текст] / Н. И. Гусаков, Е. В. Кожевников, В. А. Кожевников // Детская хирургия. – 2012. – № 1. – С. 25–27.

55. Дерматология Фицпатрика в клинической практике [Текст] / Л. А. Голдсмит [и др.] ; пер. с англ.; общ. ред. Н. Н. Потеекаев, А. Н. Львов. –Изд. 2-е, исп., перераб., доп. – Москва : Издательство Панфилова, 2018. – Т. 3. – 1072 с.: ил.

56. Дерматоскопическая диагностика доброкачественных меланоцитарных новообразований [Текст] / И. А. Ламоткин [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2021. – № 6 (115). – С. 45–50.

57. Дерматоскопическая диагностика себорейного кератоза [Текст] / М. В. Жучкова [и др.] // Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2019. – № 3. – С. 30–36.

58. Дзыбова, Э. М. IPL-фотодинамическая терапия в лечении больных с актиническим кератозом [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : защищена 16 ноября 2016г. / Дзыбова Эльмира Мусовна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. – Москва, 2016. – 128 с.

59. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии [Текст] / А. Н. Хлебникова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 2. – С. 45–52.

60. Диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции [Текст] / О. В. Нарвская [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 1, – С. 15–22.

61. Дудченко, Н. А. Использование комплексного алгоритма проведения дерматоскопического обследования с целью улучшения дифференциальной диагностики пигментных образований кожи [Текст] / Н. А. Дудченко, Б. В. Литвиненко // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2009. – № 1-2. – С. 305–311.
62. Дьяков, И. А. Фармакоэкономическая эффективность квадривалентной вакцины [Текст] / И. А. Дьяков // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 103–108.
63. Жучков, М. В. Дерматоскопический алгоритм из семи пунктов – 20 лет в клинической практике [Текст] / М. В. Жучков, Е. Е. Большакова, G. Argenziano // Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2018. – № 3. DOI: 10.26442/2414-3537_2018.3.
64. Зверева, В. В. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Текст] : учебное пособие / В. В. Зверева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 480 с.
65. Злокачественный черный акантоз как маркер развивающейся опухоли [Текст] / О. А. Притуло [и др.] // Клиническая венерология и дерматология. – 2018. – № 5. – С. 42–16.
66. Значение макроскопических признаков в диагностике и прогнозе морфологического типа полипа [Текст] / В. Н. Сотников [и др.] // Клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 43–45.
67. Изучение статуса метилирования гена WIF1 при ВПЧ-ассоциированных доброкачественных образованиях кожи и слизистых оболочек [Текст] / Н. Н. Потекаев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 38–43.
68. Имиквимод : биохимические механизмы иммуномодулирующей и противовоспалительно активности [Текст] / С. В. Бозрова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59, Вып. 3. – С. 249–266.
69. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции [Текст] / Г. Э. Баграмова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 6. – С. 47–50.

70. Инфекции TORCH-группы: клиническая лабораторная диагностика, эпидемиологический надзор и контроль [Текст] : монография / С. Г. Марданлы [и др.]. – Москва, 2018. – 240 с.

71. Использование программно-аппаратного комплекса для диагностики и динамического наблюдения за дерматозами и новообразованиями кожи [Текст] / Н. Н. Потекаев [и др.] // Московская медицина. – 2016. – № S1 (12). – С. 178а.

72. Истомина, Н. П. Опыт применения радиокоагуляции в лечении кожных заболеваний и косметических недостатков [Текст] / Н. П. Истомина, В. Н. Жданова, Н. В. Серова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – № 6. – С. 66–67.

73. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГУ «ФМИ им. П. А. Герцена» заболеваемость и смертность) [Текст] / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва Минздрава России, 2015. – 250 с.

74. Касаткин, Е. В. Инфицированность папилломавирусной инфекцией, обусловленной вирусом высокого онкогенного риска в различных гендерных группах больных дерматовенерологического профиля [Текст] / Е. В. Касаткин, Л. В. Лялина // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы XII научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов / под ред. проф. А. В. Самцова, проф. Е. В. Соколовского, проф. К. И. Разнатовского. – Санкт-Петербург : Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – С. 55–56.

75. Кератодермии как паранеопластический синдром [Текст] / О. Ю. Алисова [и др.] // Рус. мед. журнал. – 2016. – № 10. – С. 654–656.

76. Кизей, И. Н. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции [Текст] / И. Н. Кизей, Г. А. Наумчик, Н. Б. Середа // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 10–15.

77. Киселев, В. И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы [Текст] / В. И. Киселев, О. И. Киселев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т 2, № 4. – С. 31–38.

78. Киселев, В. И. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека [Текст] / В. И. Киселев, О. И. Киселев, Е. С. Северин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2003. – Вып. 4. – С. 28–32.

79. Кладова, А. Ю. Ассоциация эпителиальных опухолей кожи с вирусами папилломы человека [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 : защищена 2 сентября 2007 г. / Кладова Анна Юрьевна ; Московская медицинская академия имени И. М Сеченова. – Москва, 2007. – 24 с.

80. Клинико-дерматоскопический анализ динамических изменений невусов у пациентов с высоким риском меланомы кожи [Текст] / Н. Н. Потекаев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 72–79.

81. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза у больных с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион, Н. Е. Моногарова, Е. В. Семендяева // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : Сб. научных трудов. – 2022. – Вып. 2 (170). – С. 181 – 188.

82. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) [Текст] : монография /В. С. Камышников [и др.]. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 720 с.

83. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость крема Кераворт (имихимод) в терапии аногенитальных бородавок [Текст] / М. Р. Рахматулина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 1. – С. 129–134.

84. Клинические и дерматоскопические признаки наиболее часто встречающихся сосудистых новообразований кожи [Текст] / И. А. Ламоткин [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2022. – Т. 118, № 3 (118). – С. 46–50.

85. Клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа [Текст] : руководство для врачей / Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. – Ташкент, 2018. – 91 с.

86. Клинышкова, Т. В. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения Омска (по материалам выборочного исследования) [Текст] / Т. В. Клинышкова, Д. В. Турчанинов, И. Б. Самосудова // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2013. – № 4. – С. 13–17.

87. Ключарева, С. В. Лечение себорейного кератоза лазером на парах меди [Текст] / С. В. Ключарева, И. В. Пономарев, Ю. Н. Андрусенко // ANTI-AGE косметология и медицина. – 2018. – № 1. – С. 123–126.

88. Ключарева, С. В., Современный взгляд на проблему тактики противорецидивной терапии ассоциированных вирусных инфекций при аногенитальных кондиломах [Текст] / С. В. Ключарева, С. В. Стовбун, В. А. Кучеров // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т.9, №4 — С. 74–79.

89. Ключарева, С. В. Эпителиальные новообразования и факультативные преанцерозы кожи: эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика и лечение высокоэнергетическим лазерным излучением [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.11 : защищена 4 июня 2007 г. / Ключарева Светлана Викторовна ; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им И И Мечникова Росздрава России. – Санкт-Петербург, 2007. – 47 с.

90. Ключарева, С. В. Опыт применения лазерного аппарата на парах меди «Яхрома-Мед» для коррекции доброкачественных эпидермальных пигментных образований [Текст] / С. В. Ключарева, И. В. Пономарев, Ю. Н. Андрусенко // Аппаратная косметология. – 2016. – № 3. – С. 46–51.

91. Ковалева, А. С. Популяционный состав лимфоцитов, процессы апоптоза и характер цитокин- и нитроксидергической регуляции у больных с множественными папилломами (нитевидными бородавками) кожи [Текст] / А. С. Ковалева, С. Н. Теплова, Т. П. Пискалова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 1. – С. 13–16.

92. Козин, В. М. Дерматологические болезни и инфекции, передаваемые половым путём [Текст] : учебно-методическое пособие / В. М. Козин, Ю. В. Козина, Н. Н. Янковская. – Витебск: ВГМУ, 2016. – 409 с.

93. Козловская, В. В. Доброкачественные эпидермальные новообразования кожи [Текст] / В. В. Козловская, А. Бёер-Ауер // Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2018. – № 3. – С. 38–42.

94. Кончугова, Т. В. Роль физиотерапевтических воздействий в борьбе со старением [Текст] / Т. В. Кончугова, А. П. Безуглый, А. М. Эйри // Физиотерапевт. – 2018. – № 2. – С. 55–62.

95. Корнева, Л. В. Ассоциация и сравнительный анализ ск с вирусом папилломы человека у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов [Текст] / Л. В. Корнева, Е. С. Снарская, А. А. Полянская // Pandia. – Режим доступа : <https://pandia.ru/text/80/566/464.php?ysclid=15iey8pxql600271305>, свободный (дата обращения : 24.09.2021).

96. Корнева, Л. В. Молекулярная генотипическая детекция ДНК вирусов папилломы человека рода β в диагностике их ассоциаций с некоторыми эпителиальными неоплазиями кожи у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов в режиме Real-Time [Текст] / Л. В. Корнева, Е. С. Снарская, Е. К. Нодельман // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 260–265.

97. Короленкова, Л. И. Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике [Текст] / Л. И. Короленкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 4. – С. 65–70.

98. Костенко, Е. И. Изменения иммунологических показателей крови у больных с себорейным кератозом [Текст] / Е. И. Костенко, О. О. Русских // Человек. Спорт. Медицина. – 2011. – № 39 (256). – С. 117–119.

99. Костенко, Е. И. Иммунный статус пациентов с солитарными и множественными очагами себорейного кератоза [Текст] / Е. И. Костенко, Л. Ф. Телешева // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 541–542.

100. Костенко, Е. И. Иммунологические особенности у больных с себорейным кератозом [Текст] / Е. И. Костенко, Е. А. Мезенцева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т. 1, № 2 – С. 152–153.

101. Костенко, Е. И. Интерфероновый статус пациентов с ВПЧ-ассоциированной формой себорейного кератоза [Текст] / Е. И. Костенко, Т. П. Писклакова // Российский иммунологический журнал.– 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 543–544.

102. Кравец, К. И. Клинико-иммунологические особенности папиллом кожи, ассоциированных с суперинвазионным описторхозом [Текст] / Н. В. Кравец // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 4–7.

103. Кравец, К. И. Применение современных методов в диагностике себорейного кератоза [Текст] / К. И. Кравец, О. В. Богомолец // Дерматология та венерология. – 2018. – № 2. – С. 59–62.

104. Краснопольский, В. И. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек–подростков в Московской области [Текст] / В. И. Краснопольский, Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 46–49.

105. Краснопольский, В. И. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области [Текст] / В. И. Краснопольский // Российский вестник акушера–гинеколога.–2015. – № 3.– С. 9–14.

106. Краткий курс дерматоскопии. Диагностика пигментных поражений кожи [Текст]. – Хершинг (Германия), 2011. – 32 с.

107. Криодеструкция рецидивных злокачественных опухолей кожи различных локализаций в условиях поликлиники [Текст] / Р. Н. Волошин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 49–53.

108. Криохирургический метод в лечении больных раком кожи головы и шеи [Текст] / Е. В. Кива [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2019. – Вып. 19, № 1. – С. 80–94.

109. Кумыкова, З. Х. Распространенность и естественное течение ВПЧ–

инфекции ВПЧ–ассоциированных поражений шейки матки у девочек–подростков [Текст] / З. Х. Кумыкова, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 5. – С. 35–46.

110. Курбанова, Б. Ч. Распространенность различных форм актинического кератоза [Текст] / Б. Ч. Курбанова // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5, № 9. – С. 53–58.

111. Курлович, М. В. Ультразвуковое исследование высокого разрешения в диагностике доброкачественных образований кожи и подкожной клетчатки [Текст] / М. В. Курлович // Медицинская визуализация. – 2014. – № 6. – С. 75–82.

112. Лазероиндуцированная термотерапия и фотодинамическая терапия в дерматологии: возможности и перспективы [Текст] / А. В. Молочков [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – Т. 34. – С. 30–35.

113. Лакин, Г. Ф. Биометрия [Текст] : учебное пособие для биол. спец. Вузов / Г. Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : Высш. шк., 1990. – 352 с.

114. Ламоткин, И. А. О клинике и лечении себорейного кератоза [Текст] / И. А. Ламоткин, Н. А. Малиновский // Военно-медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 72.

115. Ламоткин, И. А. Опыт деструктивной терапии актинического кератоза [Текст] / И. А. Ламоткин, Е. В. Селезнева, А. Н. Хлебникова // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339, № 11. – С. 59–61.

116. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов [Текст] / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 480 с.: ил.

117. Лебедева, Н. К. Использование сургитрона в лечении больных с доброкачественными новообразованиями челюстно-лицевой области [Текст] / Н. К. Лебедева, В. М. Скворцова // Молодежь - практическому здравоохранению : материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков. – Тверь, 2018. – С. 576–580.

118. Лебедева, Н. К. Клиническо-морфологические параллели себорейного кератоза лица и шеи [Текст] / Ю. В. Лебедева, Н. Н. Гладкова, С. Н. Лебедев // Тверской медицинский журнал. – 2018. – Вып. 1. – С. 1–5.

119. Лебедева, Н. К. Себорейный кератоз лица и шеи как симптом паранеоплазии и оптимизация его лечения [Текст] / Ю. В. Лебедева, С. Н. Лебедев // Тверской медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 1–7.

120. Лебедева, Н. К. Совершенствование методов диагностики и лечения себорейного кератоза лица и шеи (Клинико-морфологическое исследование) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14; 14.03.02 : защищена 16 ноября 2010 г. / Лебедева Юлия Владиславовна ; Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации. – Тверь, 2010. – 16 с.

121. Лечение ксантелазмы импульсным лазером на парах меди [Текст] / С. В. Ключарева [и др.] // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: материалы XII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов / под ред. проф. А. В. Самцова, проф. Е. В. Соколовского, проф. К. И. Разнатовского. – Санкт-Петербург : Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – С. 57–59.

122. Лечение себорейного кератоза лазером на парах меди [Текст] / С. В. Ключарева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 3. – С. 25–33.

123. Лимаренко, М. П. Кожные проявления сахарного диабета у детей [Текст] / М. П. Лимаренко // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 17–21.

124. Липова, Е. В. Эпидемиологические аспекты инфекции вируса папилломы человека и ассоциированных злокачественных новообразований (обзор литературы) [Текст] / Е. В. Липова, Г. Н. Тарасенко, Н. В. Грязева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 51–55.

125. Літус, І. О. Асоціація множинних рецидивних фіброепітеліальних поліпів шкіри з ліпідним обміном в українській популяції [Текст] / І. О. Літус // Дерматологія та венерологія. – 2019. – № 4. – С. 27–29.

126. Лопухов, П. Д. Научно-методическое обоснование направлений оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 : защищена сентябрь 2018 г. / Лопухов Платон Дмитриевич ; Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2018. – 177 с.

127. Лучевая диагностика и лучевая терапия в дерматоонкологии [Текст] / Н. Н. Потекаев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 74–82.

128. Майер, Ю. И. Опыт реализации программы вакцинации против ВПЧ-инфекции [Текст] / Ю. И. Майер // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 19. – С. 5–6.

129. Макурина, Г. И. Клиническая картина и диагностическая тактика ведения пациентов с меланоакантомой / Г. И. Макурина, А. И. Макаручук, С. В. Фень // Дерматологія та венерологія. – 2021. – № 1 (91). – С. 58–62.

130. Мамон, А. А. Заболевания кожи и слизистых, обусловленных вирусом папилломы человека [Текст] / А. А. Мамон // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2001. – № 1. – С. 146–149.

131. Миндлина, А. Я. Направления оптимизации эпидемиологического надзора за антропонозными инфекциями в современных условиях [Текст] / А. Я. Миндлина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 3 (70). – С. 17–23.

132. Минкина, О. В. Генитальная папилломавирусная инфекция и возможность её профилактики [Текст] / О. В. Минкина // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2007. – № 1 (3). – С. 3–10.

133. Молекулярные механизмы снижения функциональной активности клеток кожи при ее старении [Текст] / В. Х. Хавинсон [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47, № 2. – С. 62–76.

134. Молочков, В. А. Папилломавирусы и новообразования полового члена [Текст] / В. А. Молочков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 1. – С. 4–9.

135. Молочков, В. Доброкачественные эпителиальные опухоли кожи [Текст] / В. Молочков, А. Хлебникова // Врач. – 2006. – № 2. – С. 39–41.

136. Морозова, А. Д. Нозологическая структура и дерматоскопические особенности новообразований кожи у студентов-медиков, оценка факторов риска развития злокачественной трансформации по данным анкетирования [Текст] / А. Д. Морозова, Т. Г. Седова, В. Д. Елькин // Пермский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 85–92.

137. Наружная терапия кожных проявлений хронической реакции трансплантат против хозяина [Текст] / Н. Н. Потекаев, П. Е. Трахтман, А. П. Безуглый, О. И. Рассохина // Вестник последипломного медицинского образования. – 2015. – № 4. – С. 58.

138. Наследов, А. Д. SPSS19. Профессиональный статистический анализ данных [Текст] / А. Д. Наследов. – Санкт-Петербург : Издательский дом «Питер», 2011. – 399 с.

139. О лечении предраковых поражений кожи с помощью наружных местных препаратов [Текст] / И. А. Ламоткин [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342. № 4. С. 76-77.

140. Обыденова, К. В. Оптимизация диагностики актинического кератоза на основании изучения дерматоскопических и иммуноморфологических особенностей заболевания [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : защищена 21 февраля 2018 г. / Обыденова Кристина Владимировна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2017. – 28 с.

141. Олисова, О. Ю. К вопросу о диагностике меланоцитарных новообразований (обзор литературы) [Текст] / О. Ю. Олисова, О. А. Притуло, Т.

И. Кирилук // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – № 5. – С. 278–287.

142. Оптимизация лечения пролифераций кожи, индуцированных вирусом папилломы человека [Текст] / Р. Н. Волошин [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 1. – С. 75–79.

143. Опухоли кожи [Текст] : Руководства для врачей общей практики (семейных врачей) / Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. – Москва, 2015. – 38 с.

144. Опыт применения неодимового лазера в лечении сосудистых новообразований [Текст] / Р. Н. Волошин [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2021. – № 1. – С. 8–10.

145. Основы реабилитации пациентов с заболеваниями кожи и ее придатков [Текст] / Р. Н. Волошин [и др.]. – Ростов-на-Дону, 2016. – 76 с.

146. Особенности клиники себорейного кератоза у больных с ХОБЛ [Текст] / Т. В. Проценко, Н. Е. Моногарова, А. Н. Провизион, Е. В. Семендяева // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 2 (28). – С. 30 – 35.

147. Ошибки при дерматоскопическом исследовании новообразований кожи в дерматологической и косметологической практике [Текст] / Н. Н. Потекаев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – № 2. – С. 60–64.

148. Ошивалова, О. О. Дерматоскопические особенности актинического кератоза [Текст] / О. О. Ошивалова // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2016. – № 5. – С. 44–45.

149. Панкратов, В. Г. Дерматоскопия пигментных образований кожи - неинвазивный тест для дифференциальной диагностики меланомы кожи с другими пигментированными новообразованиями (обзор литературы) [Текст] / В. Г. Панкратов, А. А. Ревотюк // Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 6–12.

150. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики,

лечение, профилактика) [Текст] : информационно-методическое пособие / Е. В. Фоляк [и др.]. – Новосибирск : Вектор-Бест, 2010. – 88 с.

151. Папилломавирусная инфекция: современные представления о патогенезе и лечении [Текст] / С. В. Ключарева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – № 1. – С. 94–103.

152. Пат. 2261064С1 Российская Федерация, МПК А 61 В 18/02. Способ криодеструкции доброкачественных новообразований [Текст] / Коченов В. И., Ан В. В. ; заявитель и патентообладатель Нижегородская медицинская академия, Центр медицинской криологии «онКолор». – № 2004105394/14 ; заявл. 24.02.2004; опубл. 27.09.2005, Бюл. 27.

153. Пат. RU 163342 U1 Российская Федерация, МПК А61В 10/00. Способ дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи [Текст] / Прохоров Д. В., Притуло О. А., Кубышкин А. В., Анисимова Л. В. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского" (ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского"). – № 2016112617/93 ; заявл. 01.04.2016 ; опубл. 10.07.2016.

154. Пат. RU 161717 U1 Российская Федерация, МПК А61В 10/00. Способ диагностики диспластических невусов [Текст] / Прохоров Д. В., Притуло О. А., Филоненко Т.Г., Телькиева Г. Н. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского" (ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского"). – № 2016105733/93 ; заявл. 18.02.2016 ; опубл. 27.04.2016.

155. Патогенетические механизмы, диагностика и клиническая картина себорейного кератоза [Текст] / Л. А. Юсупова [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 10. – С. 73–77.

156. Перламутров, Ю. Н. Новые возможности терапии папилломавирусной инфекции [Текст] / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 49–51.

157. Петри, А. Наглядная медицинская статистика [Текст] / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 168 с.
158. Петри, А. Наглядная статистика в медицине [Текст] / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. – Москва : Гэотар-Мед., 2003. – 144 с.
159. Пискалова, Т. П. Себорейный кератоз: клинические особенности и ассоциация с вирусом папилломы человека рода β [Текст] / Т. П. Пискалова, Е. И. Костенко, Л. Ф. Телешева // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 2. – С. 118–126.
160. Плавинский, С. Л. Биостатистика : планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS [Текст] / С. Л. Плавинский. – Санкт-Петербург : СПбМАПО, 2005. – 506 с.
161. Плоские бородавки : особенности и возможности терапии [Текст] / Е. И. Юнусова [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 5. – С. 52–55.
162. Порокератоз и его клинические варианты [Текст] / Н. Н. Потеекаев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 338–344.
163. Потеекаев, Н. Н. Организационная модель ранней диагностики злокачественных новообразований кожи [Текст] / Н. Н. Потеекаев // Полипептидная терапия: Новые возможности для России : материалы I Международного междисциплинарного форума. – Москва, 2021. – С. 72–74.
164. Потеекаев, Н. Н. Первичная и вторичная профилактика меланомы кожи: аналитический обзор [Текст] / Н. Н. Потеекаев, А. В. Миченко, А. Н. Львов // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 136–143.
165. Применение метода визуализации кожи в ультрафиолетовом свете в диагностике заболеваний кожи [Текст] / Н. Н. Потеекаев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 43–52.
166. Применение препарата имихимод в лекарственной форме крем 5% в терапии базально-клеточного рака кожи [Текст] / Д. В. Заславский [и др.]. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 6. – С. 67–74.

167. Провизион, А. Н. Опыт применения радиохирургических методов в лечении раздраженного себорейного кератоза [Текст] / А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2021. – № 4 (34). – С. 21 – 24.

168. Провизион, А. Н. Поражения кожи при герпетической и папилломовирусной инфекции [Текст] / А. Н. Провизион, Л. Н. Провизион, А. В. Шатилов // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : Сб. научных трудов. – 2021. – Вып. 4 (166). – С. 90 – 104.

169. Провизион, А. Н. Роль папилломовирусной инфекции в развитии пролифераций кожи [Текст] / А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2021. – № 2 (32). – С. 8 – 16.

170. Провизион, А. Н. Современные методы лечения себорейного кератоза [Текст] / А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2021. – № 3 (33). – С. 20 – 28.

171. Прохоров, Д. В. Ультрафиолетовое излучение в патогенезе злокачественных новообразований кожи [Текст] / Д. В. Прохоров, А. А. Чопикян, Т. И. Кириллюк // Космос и биосфера : тезисы докладов XII Международной крымской конференции, посвященной 100-летию Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, 120-летию А.Л. Чижевского, 100-летию В.А. Троицкой и 130-летию П.М. Нагорского. – Алушта, 2017. – С. 155–158.

172. Проценко, О. А. Оптимизация лечения пролифераций кожи, индуцированных вирусом папилломы человека [Текст] / О. А. Проценко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2013. – № 4. – С. 93–97.

173. Проценко, О. А. Топографические особенности дерматоскопической картины себорейного кератоза [Текст] / О. А. Проценко, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 3 (25). – С. 10 – 13.

174. Проценко, Т. В. Местный иммунный ответ у пациентов с доброкачественными эпителиальными новообразованиями кожи и слизистых,

обусловленными вирусом папилломы человека [Текст] / Т. В. Проценко, Я. А. Гончарова // Дерматология и венерология. – 2006. – № 3. – С. 34–37.

175. Проценко, Т. В. Влияние полиморфизма RS2227984 гена EGFR на развитие себорейного кератоза [Текст] / Т. В. Проценко, М. С. Кишеня, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2022. – № 2 (36). – С. 15 – 20.

176. Проценко, Т. В. Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза у больных дерматологического профиля [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион, Н. П. Охрименко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : Сб. научных трудов. – 2022. – Вып. 1 (169). – С. 83 – 92.

177. Проценко, Т. В. Клиническая оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении больных себорейным кератозом на фоне нарушения гликемии натощак [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 227 – 232.

178. Проценко, Т. В. Опыт применения криодеструктивных методов в лечении себорейного кератоза [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : Сб. научных трудов. – 2021. – Вып. 5 (167). – С. 155 – 159.

179. Проценко, Т. В. Опыт топического применения имиквимода в лечении себорейного кератоза [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : Сб. научных трудов. – 2021. – Вып. 6 (168). – С. 185 – 189.

180. Проценко, Т. В. Полиморфизм RS1800471 гена TGFB1 при себорейном кератозе [Текст] / Т. В. Проценко, М. С. Кишеня, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2022. – № 1 (35). – С. 6 – 10.

181. Проценко, Т. В. Солнечные повреждения кожи в детском и подростковом возрасте как фактор риска развития себорейного кератоза [Текст] / Т. В. Проценко, А. Н. Провизион, Н. П. Охрименко // Проблемы экологической и

медицинской генетики и клинической иммунологии : Сб. научных трудов. – 2022. – Вып. 3 (171). – С. 82 – 89.

182. Пульсоксиметрия (часть 1) [Текст] / ред. англ. изд. Bruce McCormick ; ред. рус. изд. В. В. Кузьков ; перевод Д. А. Строкин. – [Б.м.], 2015. – Вып. 123. – С. 2–6.

183. Пустынский, И. Н. Отдаленные результаты криодеструкции базальноклеточного рака кожи головы II стадии [Текст] / И. Н. Пустынский, А. И. Пачес, М. А. Кропотов // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 27–30.

184. Пути повышения эффективности терапии папилломавирусной инфекции [Текст] / Ю. Н. Перламутров [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 5. – С. 51–53.

185. Радионов, В. Г. Опыт применения аэрозольной криодеструкции в лечении злокачественных новообразований кожи [Текст] / В. Г. Радионов, Д. В. Радионов, Е. М. Хайминов // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы XIV Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 93–95.

186. Радионов, В. Г. Совместная работа дерматологов и онкологов по ранней диагностике, терапии и профилактике раков кожи [Текст] / В. Г. Радионов, Д. В. Радионов // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы XIII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов / под редакцией А. В. Самцова, Е. В. Соколовского, К. И. Разнатовского. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 100–102.

187. Радионов, В. Г. Особенности заболеваемости раками кожи в крупном промышленном регионе Донбасса [Текст] / В. Г. Радионов, А. В. Торба, Д. В. Радионов // Наука и инновации - современные концепции : сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума. – Уфа, 2019. – С. 56–65.

188. Различия между дерматоскопией поляризованного света и контактной иммерсионной дерматоскопией при диагностике новообразований кожи [Текст] /

Кристиэн Бенвенуто-Эндрейд [и др.] // Архивы Дерматологии. – 2007. – № 143. – С. 329–338.

189. Ранняя диагностика и профилактика меланомы кожи в Москве [Текст] / Н. Н. Потекаев [и др.] // Московская медицина. – 2020. – № 2 (36). – С. 56–65.

190. Рахматулина, М. Р. Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции [Текст] / М. Р. Рахматулина, А. В. Семенов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 1. – С. 46–53.

191. Рекомендации по проведению дерматоскопии новообразований кожи, протокол дерматоскопического исследования [Текст] : учебное пособие для врачей. – Екатеринбург: СВ - 96, 2018. – 23 с.

192. Ритиня, И. Ф. Опыт удаления доброкачественных новообразований кожи в шейно-лицевой области методом плазменной абляции [Текст] / И. Ф. Ритиня, С. А. Рубинс, А. Я. Рубинс // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 4. – С. 44–52.

193. Родин, А. Ю. Изопринозин в терапии доброкачественных заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека [Текст] / А. Ю. Родин, Т. Н. Заклякова // Фарматека. – 2011. – № 6 (219). – С. 72–74.

194. Руководство по геронтологической дерматологии [Текст] / В. А. Молочков, В. Н. Шибалин, С. С. Кряжева, Г. Ф. Романенко. – Москва : МОНИКИ, 2005. – 360 с.

195. Сахарный диабет 2 типа (алгоритм диагностики и лечения ДЗМ) [Текст]. – Москва, 2019. – 17 с.

196. Святенко, Т. Солнечный кератоз [Текст] / Т. Святенко, А. Прохач // Дерматокосметология. – 2012. – № 5. – С. 68–69.

197. Себорейный кератоз: опыт наружной деструктивной терапии / Г. Н. Тарасенко [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 80–84.

198. Седаков, И. Е. Опыт комбинированного лечения базальноклеточного рака кожи [Текст] / И. Е. Седаков, П. В. Логунов, О. Н. Дьячков // Торсуевские

чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 2 (24). – С. 59–63.

199. Сергеев, Ю. Ю. Скрининг рака кожи в амбулаторных условиях [Текст] / Ю. Ю. Сергеев, В. В. Мордовцева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 84–88.

200. Сергеев, Ю. Ю. Опыт диагностики меланомы кожи диаметром менее 6 мм. [Текст] / Ю. Ю. Сергеев, В. В. Мордовцева // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 97–104.

201. Серебренникова, С. Н. Патофизиология метаболического синдрома [Текст] : учебное пособие / С. Н. Серебренникова, Е. В. Гузовская, И. Ж. Семинский ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии. –Иркутск : ИГМУ, 2016. – 54 с.

202. Сидоренко, Е. В. Методы математической обработки в психологии [Текст] / Е. В. Сидоренко. – Санкт-Петербург : ООО "Речь", 2007. – 350 с.: ил.

203. Синдром Лезера—Трела у больной меланомой [Текст] / Ю. Э. Русак [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – № 4. – С. 26–30.

204. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни [Текст] : Руководство для врачей / Ю. К.Скрипкин, В. Н. Мордовцева. – Москва : Медицина, 1999. – 544 с.

205. Случай сочетания вульгарной пузырчатки и гигантского акантолитического себорейного кератоза [Текст] / В. А. Молочков [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 5. – С. 29–32.

206. Смирнов, В. С. Вартоцид (имихимод) [Текст] / В. С. Смирнов, Т. А. Кудрявцева. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2017. – 144 с.

207. Смольяникова, В. А. Нарушение экспрессии белков-регуляторов клеточного цикла при себорейном кератозе / В. А. Смольяникова, А. К. Александрова // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 2. – С. 30–34.

208. Смольяникова, В. А. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста при наличии инсулинорезистентности у пациентов с себорейными

кератомами [Текст] / В. А. Смольяникова, А. К. Александрова // Архив патологии. – 2017. – № 4. – С. 18–21.

209. Снарская, Е. С. Первично-множественный базально-клеточный рак и актинический кератоз на фоне дерматогелиоза [Текст] / Е. С. Снарская, А. И. Емельянова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 1. — С. 10–14.

210. Снарская, Е. С. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, как неинвазивный метод оценки степени агрессивности эпителиальных новообразований кожи [Текст] / Е. С. Снарская, С. Б. Ткаченко, Е. В. Кузнецова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 110.

211. Современная терапия аногенитальных бородавок [Текст] / А. А. Хрянин [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 134–142.

212. Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта (Клиника, диагностика, лечения) : монография [Текст] / М. М. Васильев [и др.]. – Москва : ЦНИКВИ МЗ РФ, 2004 – 158 с.

213. Современные возможности терапии остроконечных кондилом и бородавок [Текст] / Ю. С. Цветаева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 6. – С. 44–46.

214. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления [Текст] / С. В. Ключарева [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 3. – С. 66–71.

215. Современные методы комплексного лечения и профилактики рубцов кожи [Текст] / Д. В. Прохоров [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 1. – С. 26–31.

216. Современные представления о папилломавирусной инфекции и ее лечении [Текст] / Т. В. Святенко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2011. – № 1. – С. 61–65.

217. Соколов, Г. Себорейный кератоз – клиническая или эстетическая проблема? [Текст] / Г. Соколов, Е. Аравийская, А. Кузнецов // Эстетическая медицина. – 2006. – № 4. – С. 458–463.

218. Соколов, Д. В. Дерматоскопия в ранней диагностике и скрининге меланомы кожи [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.14 : защищена 15 декабря 2010 г. / Соколов Дмитрий Викторович ; Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН. – Москва, 2009. – 46 с.

219. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году [Текст] / под. ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018. – 111 с.

220. Состояние цитокинового статуса при папилломавирусной инфекции кожи и патогенетическое обоснование методов лечения [Текст] / Е. В. Маркелова [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – № 5. – С. 7–12.

221. Сравнительные клинко-эпидемиологические показатели по немеланомным ракам кожи в Луганской Народной Республике за 2015 - 2017гг [Текст] / В. Г. Радионов [и др.] // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2019. – № 3 (25). – С. 39–45.

222. Сравнительный анализ ассоциации себорейного кератоза с вирусом папилломы человека у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов [Текст] / В. А. Молочков [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – Т. 34. – С. 52–55.

223. Сравнительный анализ заболеваемости меланомой и раком кожи в Республике Крым и Российской Федерации [Текст] / Д. В. Прохоров [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – № 1. – С. 83–86.

224. Тлеугабилова, Г. А. Алгоритмы диагностики невусов и опухолей кожи на аппарате «дерматоскоп» [Текст] / Г. А. Тлеугабилова // Злокачественные опухоли. – 2015 – № 2. – С. 72–77.

225. Ультразвуковые паттерны доброкачественных образований кожи [Текст] / М. А. Бизунова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 53–59.

226. Ультрасонографические признаки актинического кератоза [Текст] / А. П. Безуглый [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – № 3. – С. 65–69.

227. Усовершенствование методов ранней диагностики опухолей кожи [Текст] : отчет о НИР (заключ.) : 34 / Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина ; рук. М. Д. Алиев; исполн. Т. С. Бельшева. – Москва, 2015. – 35 с. – Библиогр.: с. 32–35. – № ГР 01201063863

228. Фотодинамическая локальная терапия актинического кератоза [Текст] / Ю. С. Бутов [и др.] // Рос. Медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 31–33.

229. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина» [Текст] / Т. Е. Сухова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 5. – С. 4–8.

230. Фотодинамическая терапия поверхностной формы базально-клеточного рака кожи и актинического кератоза с топическим применением метиламинолевулината [Текст] / А. А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 105–112.

231. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных [Текст] : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – Москва : ООО "Бином-Пресс", 2008. – 512 с. : ил.

232. Хидченко, С. В. Паранеопластические синдромы [Текст] : учебно-методическое пособие / С. В. Хидченко, В. Г. Апанасович, К. А. Чиж. – Минск : БГМУ, 2018. – 72 с.

233. Чегодаев, А. И. Математические методы анализа экспертных оценок [Текст] / А. И. Чегодаев // Вестник Самарского государственного экономического университета. – 2010. – № 2 (64). – С. 130–135.

234. Чернеда, Л. А. Актуальные вопросы патогенеза и наружной терапии себорейного кератоза / Л. А. Чернеда, Г. И. Макурина // Актуальные проблемы

медицины : сборник материалов итоговой научно-практической конференции / отв. редактор В. А. Снежицкий. – Гродно, 2020. – С. 765–768.

235. Чопикян, А. А. Риск фотоканцерогенеза среди жителей Республики Крым [Текст] / А. А. Чопикян, Т. И. Кирилюк, Д. В. Прохоров // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области". – Иваново, 2017. – С. 253.

236. Шепетько, М. Н. Первый опыт применения имиквимода при лечении базально-клеточного рака кожи [Текст] / М. Н. Шепетько, А. Г. Жуковец // Вторая белорусско-польская конференция: дерматология без границ : сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 8 мая 2015 г. / редкол.: Д. Ф. Хворик (отв. ред.), Д. Е. Конкин, И. Г. Барцевич. – Гродно, 2015. – С. 83–85.

237. Штиршнайдер, Ю. Ю. Клиническая эффективность применения диодного лазера в лечении доброкачественных новообразований кожи [Текст] / Ю. Ю. Штиршнайдер, В. А. Волнухин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 6. – С. 98–103.

238. Экспрессия клаудина-1 в клетках эпителиальных опухолей кожи / А. Н. Хлебникова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 43–49.

239. Эффективность метода криодеструкции в лечении базальноклеточного рака век [Текст] / С. Н. Бородина [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. XXXII, № 4. – С. 63–66.

240. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований [Текст] / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – 3-е изд., доп. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2011. – 318 с.

241. A-101, a Proprietary Topical Formulation of High-Concentration Hydrogen Peroxide Solution: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Parallel Group

Study of the Dose–Response Profile in Subjects With Seborrheic Keratosis of the Face [Text] / Janet C. DuBois [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2017. – Vol. 0. – P. 1–11 ·DOI: 10.1097/DSS.0000000000001302

242. Actinic keratosis — review for clinical practice [Text] / E. C. V. De Olivera [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2019. – Vol. 58, N 4. – P. 400–407.

243. Alapatt, G. F. A clinicopathological and dermoscopic correlation of seborrheic keratosis [Text] / G. F. Alapatt, D. Sukumar, M. R. Bhat // *Indian. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 61, N 6. – P. 622–627. doi: 10.4103/0019-5154.193667.

244. Amani, N. A. Clinicopathological study of melanoma with reference to its possible viroleitology [Text] / N. A. Amani, M. H. Abani, M. M. Fata // *Journal of Pathology Research.* – 2014. – Vol. 3, N 2. – P. 63–67.

245. An ex-vivo evaluation of cytotoxicity and melanocyte viability after A-101 hydrogen peroxide topical solution 40% or cryosurgery treatment in Seborrheic Keratosis lesions [Text] / Stephanie Kao [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.034

246. Anatomic Site–Specific Treatment Response With 40% Hydrogen Peroxide (w/w) Topical Formulation for Raised Seborrheic Keratoses: Pooled Analysis of Data from Two Phase 3 Studies [Text] / R. Stacy [et al.] // *J. Drugs Dermatol.* – 2018. – Vol. 17, N 10. – P. 1092–1098.

247. Arbiser, Jack L. Seborrheic Keratoses: The Rodney Dangerfield of Skin lesions, and Why They Should Get Our Respect [Text] / Jack L. Arbiser, Michael Y. Bonner // *J. Invest. Dermatol.* – 2016. – Vol. 136, N 3. – P. 564–566.

248. Atlas of Dermoscopy [Text] / edited by : Ashfaq A. Marghoob, Josep Malvehy, Ralph P. Braun. – Second Edition. – London, 2012. – 396 p.

249. Ayse Serap Karadag. The Status of the Seborrheic Keratosis [Text] / Karadag Ayse Serap // *Clinics in Dermatology.* – 2017. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.011

250. Beasley, K. L. Radiofrequency in cosmetic dermatology [Text] / K. L. Beasley, R. A Weiss. // *Dermatol. Clin.* – 2014. – Vol.32, N 1. – P. 79–90.

251. Bezugly, Artur. Highfrequency ultrasound study of skin tumors in

dermatological and aesthetic practice [Text] / Artur Bezugly // *Ultrasonography*. – 2015. – Vol. 17, N 4. – P. 541–544.

252. Bodily, J. Persistence of human papillomavirus infection: key stoma lignant progression [Text] / J. Bodily, L. A. Laimins // *Trends Microbiol.* – 2011. – Vol. 19, N 1. – P. 33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.

253. Bogand, C. Modulation of macrophage function by transforming growth factor beta, interleukin-4, and interleujin-10 [Text] / C. Bogand, C. Nathan // *Ann. Ny. Acad. Sci.* – 1993. – Vol. 685. – P. 713–739. DOI 10.1111/j.1749-6632.1993.tb35934.x

254. Chakradeo, K. Sign of Leser–Trelat [Text] / K. Chakradeo, K. Narsinghpura, A. Ekladios // *BMJ Case Rep* Published online. – 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-215316

255. Choi, H. J. Multiple human papilloma virus 16 infection presenting as various skin lesions [Text] / H. J. Choi, J. H. Lee // *J. Craniofac. Surg.* – 2016. – Vol. 27, N 4. –e379–381. doi: 10.1097/SCS.0000000000002642.

256. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189PV type sand proposal of taxondments [Text] / H. U. Bernard [et al.] // *Virology*. – 2010. – Vol. 401, N1. – P. 70–79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.

257. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients [Text] / H. I. Lee [et al.] // *Dermatol. Surgery*. – 2010. – Vol. 36, N 6. – P. 885–893.

258. Clonal highlights: Clonal seborrheic keratosis often demonstrate p16 expression [Text] / Reeba A. Omman [et al.]. – Maywood, 2019. – 20 c.

259. Collision tumor: pigmented Bowen’s disease and seborrheic keratosis [Text] / Karen de Almeida [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – 2018. – Vol. 93, N 5. – P. 737–739.

260. Comprehensive control of human papillomavirus infection sandrelated diseases [Text] / F. X. Boschetal [et al.] // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31, Suppl. 7. – P. H1–31.

261. Cubie, H. A. Diseases associated with human papillomavirus infection [Text] / H. A. Cubie // *Virology*. – 2013. – Vol. 445. – P. 21–34.

262. Cutaneous horn in premalignant and malignant conditions [Text] / H. Park [et al.] // Arch. Craniofac. Surg. – 2016. – Vol. 17, N 1. – P. 25–27.
263. Cutaneous warts [Text] / S. Jablonska [et al.] // Clin. Dermatol.–1997. – Vol. 15, N 3. – P. 309–319.
264. Dermatofibroma simulating seborrheic keratosis dermoscopically [Text] / Daniel Holanda Barroso [et al.] //An. Bras. Dermatol. – 2016. – Vol. 91, N 3. – P. 354–356.
265. Dermoscopic Clues for Diagnosing Melanomas That Resemble Seborrheic Keratosis [Text] / Cristina Carrera [et al.] // JAMA Dermatology. – 2017. – Vol. 153, N 6. – P. 544–551.
266. Dermoscopy – Introduction, Terminology and Structures (to be read in conjunction with the Diagnostic Dermoscopic Algorithm) [Text]. – Cunliffe TP, 2017. – 33 p.
267. Dermoscopy Criteria Review [Text] / edited by : R. H.Johr, W. Stolz. – New York, 2020. – 337 p.
268. Dermoscopy of inflamed seborrheic keratosis: A great mimic of malignancy [Text] / M. Álvarez-Salafranca [et al.] // Australas J. Dermatol. – 2022. – Vol. 63, N 1. – P. 53–61.
269. Dermoscopy of Melanoma and Non-melanoma Skin Cancers [Text] / Junji Kato [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2019. – Vol. 6. – Article 180.
270. Detection of alpha-and beta-human papillomavirus (HPV) incutaneous melanoma: an atchedand controlled study us ing specific multiplex PCR combined with DNA microarray primerextension [Text] / J. B. Ruer [et al.] // Exp. Dermatol. –2009. – Vol. 18, N 10. – P. 857–862. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00866.x.
271. Detection of Merkel Cell Polyomavirus in Seborrheic Keratosis [Text] / Lisa M. Hillen [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2018. – Vol. 8. – Article 2648.
272. Dickens, P. Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas [Text] / P. Dickens, G. Srivastava, S. L. Loke // J. Pathol. – 1991. – Vol. 165, N 3. – P. 243–246.

273. Differential Diagnosis and Management on Seborrheic Keratosis in Elderly Patients [Text] / E. Moscarella [et al.] // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. – 2021. – Vol. 14. – P. 395–406.

274. Effect of wavelength on cutaneous pigment using pulsed irradiation. Effect of wavelength on cutaneous pigment using pulsed irradiation [Text] / K. A. Sherwood [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1989. – Vol. 92, N 5. – P. 717–720.

275. Egawa, Nagayasu. The low-risk papillomaviruses [Text] / Nagayasu Egawa, John Doorbar // Virus Research. – 2017. – Vol. 231. – P. 119–127.

276. Ekinci, Nese. Endoscopic Submucosal Dissection of Seborrheic Keratosis-Like Lesion of the Esophagus: A New Entity? [Text] / Nese Ekinci, Eylül Gün, Fatih Aslan // Turkish Journal of Pathology. – 2018. doi: 10.5146/tjpath.2018.01447

277. Epidermodysplasia verruciformi sandcutaneous human papillomavirus DNA, but not genital human papillomavirus DNAs, are frequently detected in vulvar and vaginal melanoma [Text] / A. Rohwedder [et al.] // Am. J. Dermatopathol. – 2007. – Vol. 29, N 1. – P. 13–17. doi:10.1097/01.dad.0000245202.59762.09.

278. Eruptive seborrheic keratosis: A perilous clue [Text] / A. Kaushik [et al.] // Cleve Clin. J. Med. – 2021. – Vol. 88, N 8. – P. 428–430. doi: 10.3949/ccjm.88a.20124.

279. Estimation of the state of proliferative activity and expression of the oncomarker p53 in samples of actinic keratosis [Text] / V. S. Hlushok [et al.] // Morphologia. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 6–12.

280. Evaluation of dermoscopic algorithm for seborrheic keratosis: a prospective study in 412 patients [Text] / J. Lin [et al.] // JEADV. – 2014. – Vol. 28. – P. 957–962.

281. Ex vivo evaluation of cytotoxicity and melanocyte viability after A-101 hydrogen peroxide topical solution 40% or cryosurgery treatment in seborrheic keratosis lesions [Text] // J. Am. Acad. dermatol. – 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.03>

282. Fairley, C. K. What can surveillance of genital wartstellus? [Text] / C. K. Fairley, B. Donovan // Sex Health. – 2010. – N 7. – P. 325–327.

283. Fehrmann, F. Human papillomaviruses : targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation [Text] / F. Fehrmann, L. A. Laimins // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22. – P. 5201–5207.
284. Fernandez-Flores, Angel. Sebaceoma associated with seborrheic keratosis [Text] / Angel Fernandez-Flores, José Antonio Manjón // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2017. – Vol. 58, N 2. – P. 599–601.
285. Forman, D. Global burden of human papillomavirus and related diseases [Text] / D. Forman [et al.] // *Vaccine*. – 2007. – Vol. 30, Suppl. 5. – P. F12–23.
286. Gallay, C. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment / C. Gallayetal // *Sex TransmInfect.* – 2016. – Vol. 92, N 1. – P. 19–23.
287. Genetic alterations in seborrheic keratoses [Text] / Barbara Heidenreich [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 22. – P. 36639–36649.
288. Genital and extragenital warts in crease the risk of asymptomatic genital human papillomavirus infection in men [Text] / B. Y. Hernandez [et al.] // *Sex TransmInfect.* – 2011. – Vol.87. – P. 391–395.
289. Genital Seborrheic Keratoses Are Human Papillomavirus-related Lesions. A Linear Array Genotyping Test Study [Text] / J. C. Tardío, E. Bancalari, A. Moreno [et al.] // *APMIS*. – 2012. – Vol. 120, N 6. – P. 477–483. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2011.02853.x.
290. Giacomel, J. Metaphoric and descriptive terminology in dermoscopy: Lessons from the cognitive sciences [Text] / J. Giacomel, I. Zalaudek, A. A. Marghoob // *Dermatol. Pract. Concept*. – 2015. – Vol. 5, N 2. – P. 11.
291. Gillisona, M. L. Human Papillomavirus and Diseases of the Upper Airway: Head and Neck Cancer and Respiratory Papillomatosis [Text] / M. L. Gillisonaetal // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – P. 34–54.
292. Giuliano, A. R. Epidemiology of Human Papillomavirus Infectionin Men, in Cancers ot herth an Cervical and in Benign Conditions [Text] / A. R. Giulianoetal // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, N 010. – P. K17–K28.
293. Giuliano, A. R. The optimal anatomics it es for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection : the HPV detection in men study [Text] / A.

R. Giuliano [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196, N 8. – P. 1146–1152.

294. Gorelik, L. Transforming growth factor-beta in T-cell biology [Text] / L. Gorelik, R. A. Flavell // *Nat. Rev. Immunol.* – 2002. – N 2. – P. 46–53. DOI 10.1038/nri704

295. Gravitt, P. E. New technologies in cervical cancer screening [Text] / P. E. Gravitt et al. // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26. – P. 42–52.

296. Greco, M. J. Seborrheic Keratosis [Text] / M. J. Greco, B. S. Bhutta // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 31424869.

297. Groesser, L. FGFR3, PIK3CA and RAS mutations in benign lichenoid keratosis [Text] / L. Groesser, E. Herschberger, M. Landthaler, C. Hafner // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 166. – № 4. – P. 784–788.

298. Gülseren, D. Evaluation of dermoscopic criteria for seborrheic keratosis on non-polarized versus polarized dermoscopy [Text] / Duygu Gülseren, Rainer Hofmann-Wellenhof // *Skin Res Technol.* – 2019. – Vol. 00. – P. 1–4.

299. Gupta, S. K. Sign of Leser–Trelat: An association with benign swellings [Text] / S. K. Gupta, A. Mishra, A. K. Arora // *J. Pakistan. Assoc. Dermatol.* – 2014. – Vol. 24, N 1. – P. 83–85.

300. Hafner, C. Somatic FGFR3 and PIK3CA mutations are present in familial seborrheic keratoses [Text] / C. Hafner, T. Vogt, M. Landthaler et al. // *Br J Dermatol.* – 2008. – Vol. 159. – №1. – P. 214–217.

301. Handisurya, A. Diseases caused by human papillomaviruses (HPV) [Text] / A. Handisurya, C. Schellenbacher, R. Kirnbauer // *JDDG.* – 2009. – N 7. – P. 453–466.

302. Hazard, K. Cutaneous human papillomaviruses persist on healthy skin [Text] / K. Hazard [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127, N 1. – P. 116–119.

303. Heaphy, M. R. Jr. The sign of Leser-Trelat in a case of adenocarcinoma of the lung [Text] / M. R. Jr. Heaphy, J. L. Millns, A L. Schroeter // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – Vol. 43. – P. 386–390. doi: 10.1016/S0190-9622(00)70301-X

304. Heymann, W. R. Irritated seborrheic keratosis versus squamous cell carcinoma: Circling in on their differentiation [Text] / W. R. Heymann // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2021. – Vol. 85, N 5. – P. 1119–1120.

305. Hiraiwa, T. Partial spontaneous regression in two cases of seborrheic keratosis [Text] / T. Hiraiwa, M. Yamamoto, T. Yamamoto // *Int. J. Dermatol.* – 2022. doi: 10.1111/ijd.16202.
306. Hobbs, C. G. Human papillomavirus infection in the etiology of laryngeal carcinoma [Text] / C. G. Hobbs, M. A. Birchall // *Curr. Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 12, N 2. – P. 88–92.
307. HPV transcription in skin tumors [Text] / E. Hultin [et al.] // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14, N 5. – e0217942.
308. Hufbauer, M. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus Induced Skin Carcinogenesis [Text] / M. Hufbauer, B. Akgül // *Viruses.* – 2017. – N 9. – P. 187.
309. Human papillomavirus type16 (HPV-16) genome integrated in head and neck cancer sandin HPV-16-immortalized human keratinocyte clones express chimeric virus-cellm RNAs similar to those found in cervical cancers [Text] / J. R. Anson [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, N 4. – P. 1645–1654. doi:10.1128/JVI.02093-10
310. Human Papillomaviruses [Text]. – Lyon, 2007. – 689 p.
311. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts [Text] / G. Astori [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 1998. – Vol. 110, N 5. – P. 752–755. doi:10.1046/j.1523-1747.1998.00191.x.
312. Husain, Z. Sign and pseudo-sign of Leser–Trelat: case reports and a review of the literature [Text] / Z. Husain, J. K. Ho, B. M. Hantash // *J. Drugs Dermatol.* – 2013. – Vol. 12, N 5. – P. 79–87.
313. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Philadelphia, 2004. – Vol. 90. – 334 p.
314. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum [Text] / E. Liota [et al.] // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2000. – N 4. – P. 76–82.
315. Immunohistochemical Features and Its Association With Human Papillomavirus Infection [Text] / Yu-Hung Wu, Pa-Fan Hsiao, Chi-Kuan Chen // *Am. J. Dermatopathol.* – 2015. – Vol. 37, N 6. – P. 462–468.
316. Jeong, J. Seborrheic keratosis in the auricle [Text] / J. Jeong, J. H. Kie // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 14, N 2. – e241302.

317. Jung, Thomas. Artemether for Topical Use in Patients with Seborrheic Keratosis [Text] / Thomas Jung // Letter to the Editor. doi: 10.1111/bjd.16930
318. Ki-67 and p16 Immunostaining Differentiates Pagetoid Bowen Disease From “Microclonal” Seborrheic Keratosis [Text] / Eman Bahrani [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2019. – Vol. XX. – P. 1–10.
319. Kwon, O.S. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight / O.S. Kwon, E.J. Hwang, J.H. Bae et al.// Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2003. – Vol. 19. – № 2. – P.73–80.
320. Lacey, C. J. Chapter 4: Burden and management of non–cancerous HPV–related conditions: HPV–6/11disease [Text] / C. J. Lacey, C. M. Lowndes, K. V. Shah // Vaccine. – 2006. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. 35–41.
321. Leser, E. Ueber ein die Krebskrankheit beim Menschen häufig begleitendes, noch wenig gekanntes Symptom [Text] / E. Leser // Munchener Med Wochenschr. – 1901. – Bd. 51. – S. 2035–2036.
322. Leser-Trélat Sign Presenting in a Patient with Relapsing Mycosis Fungoides [Text] / Fahad Alsaif [et al.] // Case Rep Oncol. – 2018. – N 11. – C. 436–441.
323. Leser–Trelat Sign: Does It Really Exist? [Text] / E. Turan [et al.] // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2013. – Vol. 21, N 2. – P. 128–130.
324. Leser-Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers [Text] / G. Ponti [et al.] // J. Hematology Oncol. – 2010. – N 3. – P. 2.
325. Linghong Linda Zhou. Pigmented Bowen disease [Text] / Linda Zhou Linghong, Nisha Mistry // CMAJ. – 2017. – Vol. 189. – E1462. doi: 10.1503/cmaj.170810
326. Loh, Tiffany Y. An unusual presentation of seborrheic keratoses in a man with hereditary hemochromatosis [Text] / Tiffany Y. Loh, Philip R. Cohen // Dermatology Online Journal. – 2017. – Vol. 23, N 4. – P. 1–7.
327. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5 %, for treating actinic keratosis: a randomizedclinical trial [Text] / H. Pomerantz [et al.] // JAMA Dermatol. – 2015. – Vol. 151, N 9. – P. 952–960.

328. Lynch, M. D. Management of cutaneous viral warts [Text] / M. D. Lynch, J. Cliffe, R. Morris-Jones // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – P. g3339.
329. Malignant melch for human papillomaviruses [Text] / C. Miracco [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol. 137, N 6. – P. 826–827.
330. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. [Text] / B. Dreno [et al.] // *JEADV*. – 2014. – N 28. – P. 1141–1149.
331. Management of seborrhoeic keratosis and actinic keratosis with an erbium: YAG laser-experience with 547 patients [Text] / A. Sayan [et al.] // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2019. – Vol. 48, N 7. – P. 902–907.
332. *Molecular Immunology* [Text] / A.K. Abul [et al.]. – 5th ed. – Philadelphia (Pa.) : Saunders, 2003. – 562 p.
333. Multiple Pigmented Seborrheic Keratosis with Sebaceous Differentiation - A Case Report [Text] / R. Vimal Chander [et al.] // *Turk. Patoloji Derg.* – 2018. – Vol. 34. – P. 108–111.
334. Nakamura, S. Enhanced expression of p16 in seborrhoeic keratosis; a lesion of accumulated senescent epidermal cells in G1 arrest [Text] / S. Nakamura, K. Nishioka // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 149. – №3. – P.560–565.
335. Non-human Primate Papillomaviruses Share Similar Evolutionary Histories and Niche Adaptation as the Human Counterparts [Text] / Zigui Chen [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2019. – Vol. 10. – Article 2093.
336. Normal response to tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β by keratinocytes in psoriasis [Text] / A. K. Malkani [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 1993. – N 2. – P. 224–230. DOI 10.1111/j.1600-0625.1993.tb00037.x
337. Overexpression of Amyloid Precursor Protein Promotes the Onset of Seborrhoeic Keratosis and is Related to Skin Ageing [Text] / Yuanying Li [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2018. – Vol. 98. – P. 594–600.
338. Peacock, J. L. *Oxford Handbook of Medical Statistics* [Text] / J. L. Peacock, P. J. Peacock. – Oxford : UniversityPress, 2011.– 517 p.

339. Peris, K. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients [Text] / K. Peris, P. G. Calzavara-Pinton, L. Neri // JEADV. – 2016. – Vol. 30, N 7. – P. 1077–1084.

340. Petrie, A. Medical statistics at a glance [Text] / A. Petrie, C. Sabin. – 3rd ed. – Wiley Blackwell, 2009. – 181 p.

341. Pimenoff, V. N. Transmission between Archaic and Modern Human Ancestors during the Evolution of the Oncogenic Human Papillomavirus 16 [Text] / V. N. Pimenoff, C. M. de Oliveira, I. G. Bravo // Molecular Biology and Evolution. – 2017. – Vol. 34, Issue 1. – P. 4–19.

342. Ponti, G. Leser–Trelat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers [Text] / G. Ponti, G. Luppi, L. Losi // J. Hematol. Oncol. – 2010. – N 3. – P. 2. DOI: 10.1186/1756-8722-3-2

343. Presence of high-risk mucosal human papillomavirus genotypes in primary melanoma and in acquired dysplastic melanocytic nevi [Text] / M. LaPlaca [et al.] Br. J. Dermatol. – 2005. – Vol. 152, N 5. – P. 909–914. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06344.x.

344. Prevalence of low-risk HPV type and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 – results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany [Text] / K. U. Petry [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 12. – P. 367–378.

345. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression [Text] / I. M. Leigh [et al.] // JAIDS. – 1999. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S49–S57.

346. Safety and efficacy of hydrogen peroxide topical solution, 40% (w/w) in patients with seborrheic keratoses: results from two identical, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies (A-101-SEBK-301/302) [Text] / Leslie S. Baumann [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.044

347. Saraiya, A. Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trélat [Text] / A. Saraiya, A. Al-Shoha, R. T. Brodell // Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 522–525.

348. Sardon, Christopher. The Leser-Trelat sign [Text] / Christopher Sardon, Timothy Dempsey // *Cleveland clinic journal of medicine* – 2017. – Vol. 84, N 12. – P. 918.
349. Seborrheic keratosis- like melanoma: a diagnostic challenge [Text] /A. Janowska [et al.] // *Melanoma Res.* –2021. – Vol. 31, N 5. – P. 407–412.
350. Seborrheic keratosis of the cheek simulating squamous cell carcinoma [Text] / U. Opoko [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2021. – Vol. 84. – P. 106175.
351. Seborrheic Keratosis With Bowenoid Transformation: The Immunohistochemical Features and Its Association With Human Papillomavirus Infection [Text] / Yu-Hung Wu [et al.] // *Am. J. Dermatopathol.* – 2015. – Vol. 37, N 6. – P. 462–468.
352. Seborrheic Keratosis With Sebaceous Differentiation a Series of 8 Cases and Critical Review of the Literature [Text] / K. M. Hayani [et al.] // *Am J. Dermatopathol.* – 2021. – Vol. 43, N 11. – P. 801–810.
353. Seborrheic keratosis: current state of the problem [Text] / M. S. Myroshnychenko [et al.] // *Wiad. Lek.* – 2022. – Vol. 75, N 1, pt. 2. – P. 172–175.
354. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions [Text] / K. Andersson [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 7, N 1. – P. 189–195. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0405.
355. Sign of Leser-Trélat and Cutaneous T-Cell Lymphoma: A Rare Association [Text] / Raphaël André [et al.] // *Dermatopathology.* – 2018. – N 5. – P. 69–73.
356. Standardization of terminology in dermoscopy/ dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy [Text] / Harald Kittler [et al.] // *J. Am. Acad. dermatol.* – 2016. – N 3. – P. 1–14.
357. Sustained Akt Activity Is Required to Maintain Cell Viability in Seborrheic Keratosis, a Benign Epithelial Tumor [Text] / Victor A. Neel [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2016. – Vol. 136. – e696–e705.
358. Syndrome of Leser–Trelat: a case presentation [Text] / C. M. Salavastru [et al.] // *Dermatol Venerol (Buc).* – 2011. – Vol. 52. – P. 89–91.

359. TGF-beta 1 prevents the noncognate maturation of human dendritic langerhans cells [Text] / F. Geissmann [et al.] // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162. – P. 4567–4575.

360. The challenge of diagnosing seborrheic keratosis by reflectance confocal microscopy [Text] / A. Guo [et al.] // Skin Res. Technol. – 2018. – № 1–4. DOI: 10.1111/srt.12582

361. The efficacy and morphological effects of hydrogen peroxide 40% topical solution for the treatment of seborrheic keratoses, evaluated by dynamic optical coherence tomography [Text] / Mahtab Forouzandeh [et al.] // Skin Res. Technol. – 2019. – Vol. 00. – P. 1–4. DOI: 10.1111/srt.12752

362. Treatment of seborrheic keratosis in bilateral external auditory canal using fiber CO2 laser [Text] / Raşit Cevizci [et al.] // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. – 2016. – Vol. 26, N 5. – P. 304–306.

363. Two cases of seborrheic keratosis of the external ear canal: involvement of PIK3CA and FGFR3 genes [Text] / Marie De Loof [et al.] // International Journal of Dermatology. – 2018. doi: 10.1111/ijd.13943

364. Udare, S. Clonal Seborrheic keratosis: A Diagnostic Dilemma [Text] / S. Udare, P. Patil // Dermatol. Pract Concept. – 2021. – Vol. 11, N 4. – e2021095.

365. Ungual seborrheic keratosis with longitudinal melanonychia: A case report [Text] / E. Kameda [et al.] // J. Dermatol. – 2022. – Apr 15. doi: 10.1111/1346-8138.16392.

366. Unusual Dermoscopic Patterns of Seborrheic Keratosis [Text] / Lorenzo Squillace [et al.] // Dermatology. – 2016. – Vol. 232. – P. 198–202.

367. Vazirnia, Aria. Treatment of Benign Pigmented Lesions Using a Novel Dermal Cooling System [Text] / Aria Vazirnia, Arisa E. Ortiz // Lasers in Surgery and Medicine. – 2019. – Vol. 51, N 1. – P. 59–61.

368. Vulvar malignant melanoma associated with human papillomavirus DNA: report of two case sand review of literature [Text] / A. Rohwedder [et al.] // Am. J. Dermatopathol. – 2002. – Vol. 24, N 3. – P. 230–240. doi: 10.1097/00000372-200206000-00008.

369. Willemsen, Anouk. Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes [Text] / Anouk Willemsen, Ignacio G. Bravo // *Phil. Trans. R. Soc. B.* – 2019. – Vol. 374. – P. 20180303.

370. Wolkow, N. Seborrhic Keratosis Concealing a Basal Cell Carcinoma [Text] / N. Wolkow, M. K. Yoon // *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* – 2021. – Vol. 37, 3S. – S165.

371. Wollina, Uwe. Seborrhic Keratoses – The Most Common Benign Skin Tumor of Humans. Clinical presentation and an update on pathogenesis and treatment options [Text] / Uwe Wollina // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* – 2018. – Vol. 6, N 11. – P. 2270–2275.

372. Wollina, Uwe. Recent advances in managing and understanding seborrhic keratosis [version 1; peer review: 3 approved] [Text] / Uwe Wollina // *F1000Research.* – 2019. – N 8 (F1000 Faculty Rev). – P. 1520.

373. Wu, G. Y. Atlas of dermatological manifestation of gastrointestinal disease [Text] / G. Y. Wu, N. Selsky, J. M. Grant-Kels. – Springer, 2013. – 713 p.

374. Zosteriform Metastases of Eccrine Porocarcinoma Mimicking Eruptive Seborrhoeic Keratoses [Text] / Nina S. Müller [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2015. – Vol. 95. – P. 245–246.

375. Zur Hausen, H. The search for in factious causes of human cancers:Where andwhy [Text] / H. zur Hausen // *Virology.* – 2009. – Vol. 392. – P. 1–10.