

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Проценко Татьяна Виталиевна

Официальные оппоненты: **Безуглый Артур Петрович**
доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ
ФНКЦ ФМБА России, доцент кафедры
дерматовенерологии и косметологии

Волошин Руслан Николаевич
доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» МЗ РФ, профессор кафедры
дерматовенерологии факультета повышения
квалификации (ФПК) и профессиональной
подготовки специалистов (ППС)

Родин Алексей Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ
ВО ВолгГМУ Минздрава России, профессор
кафедры дерматовенерологии

Ведущая организация: Институт «Медицинская академия им. С.И.
Георгиевского» Федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Крымский федеральный
университет имени В. И. Вернадского»

Защита состоится «03» февраля 2023 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря; Тел.: +38 (062) 332-70-35; 332-70-73, e-mail: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; <http://dnmu.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

Золотухин С.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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) (Пискалова Т. П., 2017), возникающая, как правило, у лиц старше 50 лет (Притула О. А., 2019; Александрова А. К., 2020; Moscarella E. et al., 2021; Greco M. J., 2022). 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. (Костенко Е. И. и др., 2014; Корнева Л. В. и др., 2015; Сергеев Ю. Ю. и др., 2018; Юсупова Л. А. и др. 2018; Wollina U., 2018; De Loof M. et al., 2018; Радионов В. Г. и др., 2019; Самцов А. В. и др., 2020; Волошин Р. Н. и др., 2022). 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.) (Лебедева Ю. В., 2010; Смольяникова В. А. и др., 2017; Балущкий В. В., 2020). Клинические проявления СК достаточно гетерогенны, могут мимикрировать меланому, некоторые виды невусов и новообразований кожи, что иногда затрудняет их своевременную диагностику (Кубанов А. А. и др., 2022; Мордовцева В. В. и др., 2022; Потеев Н. Н. и др., 2022). В последние десятилетия появились многочисленные исследования по высокочастотной ультразвуковой визуализации и дерматоскопии СК, направленные на раннюю верификацию новообразований кожи (Безуглый А. П., 2015, 2019, 2020; Проценко О. А., 2019). СК часто воспринимают лишь как эстетическую проблему, применяя различные методы эксцизии и обсуждая их эффективность (Дегтев М. В., 2012; Бородина С. Н. и др., 2014; Тарасенко Н. и др., 2020). 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 (Ключерова С. В., 2007; Кравец К. И., 2012; Костенко Е. И. и др. 2014), МН и гипоксии (Heaphy M. R. et al., 2000; Ponti G. et al., 2010; Saraiya A. et al., 2013; Родин А. Ю. и др., 2018; Игнатенко Г. А. и др. 2022; Проценко Т. В. и др., 2022).

др., 2022), избыточной предшествующей инсоляции (Knows O. S. et al., 2003; Прохоров Д. В. и др., 2017), генетической детерминированности (Nakamura S. et al., 2003; Молочков В. А. и др., 2005; Hafner C. et al., 2008; Groesser L. et al., 2012; Хависон В. Х. и др., 2016; Heidenreich V. et al., 2017; Бутов Ю. С. и др., 2020). 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 (Ламоткин И. А., 2011; Hultin E. et al., 2019). Данные о возможной малигнизации СК крайне противоречивы (Соколов Д. В., 2009; Панкратов В. Г. и др., 2011; Русак Ю. Э. и др., 2017; Олисова О. Ю. и др., 2020; Макурина Г. И. и др., 2021). Несмотря на клиническую гетерогенность СК, нет сведений об их клинико-эпидемиологических и дерматоскопических особенностях при различной соматической патологии.

Все вышеперечисленное определяет актуальность работы и ее практическую значимость, а также служит обоснованием ее 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 персонализированной 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 персонализированного 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-х 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 и оценить их выраженность при различной соматической патологии и без нее.

5. Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов rs1800471 гена TGFβ1 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 персонафицированный 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 TGFβ1.

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

Разработан оригинальный персонафицированный 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 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.

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 клиничко-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 клиничко-анамнестических и генетических факторов.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клиничского дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР, Республиканского клиничского 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-х возрастных группах: молодом возрасте (от 18 до 44 лет) – 351 (42,1%) пациент, среднем возрасте (от 45 до 59 лет) – 257 (30,8%); пожилым 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-х 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 оригинальной разработанной 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 легким 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 – гиперкератотический и сосудистый. Каждый из ДсП градируют по шкале от 0 до 3 баллов. По разработанной формуле в зависимости от выраженности ДсП определяли ДсИ: легкий – 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 (Безунов Р. В., 2018).

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) (Камышников В.С., 2017). 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) (Камышников В. С., 2017). 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-х 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 (Ланг Т. А., 2011). 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 (Ланг Т. А., 2011). С целью установления различия в группах сравнения рассчитывали Н-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-критерия 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%) пациента молодого возраста. У больных СК ($n = 388$) выявлены более выраженные признаки фотоповреждения кожи, чем у лиц без СК ($n = 446$): солнечное лентиго – у 250 (64,4%) и 189 (42,4%) соответственно ($\varphi = 6,42$, $p < 0,01$); 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 ($\varphi = 18,2$, $p < 0,01$).

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-х 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) ($Me = 23,0$; $min = 8,0$, $max = 41$); 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) ($Me = 29,0$; $min = 6,0$, $max = 43$); сочетание средних и крупных размеров очагов – у 39 (86,8%) с преобладанием СК гиперкератотического типа – 455 (51,6%); ИТ СК 3,5 (0,6) ($Me = 3,5$; $min = 1,5$, $max = 5,25$) балла, 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) ($Me = 11,0$, $min = 1,0$, $max = 38$); 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); 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) балла, 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) балла, 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 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 ассоциировался с Т-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 – в 0,97 раза ($p = 0,52$); CD22+клеток в 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 персонафицированного 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-х 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 ГОУ 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 саленных 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-х группах сравнения. Установлено, что женщин было больше, чем мужчин в трех группах сравнения: 4-й группе – 103 (62,4%) и 57 (35,6%) 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, в 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) (табл.1).

Таблица 1

Среднее количество очагов СК в группах сравнения (M; SD; Me; Min – Max)

Число СК	1-я группа, n = 143	2-я группа, n = 45	3-я группа, n = 40	4-я группа, n = 160
Единичные	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)
Множественные	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)
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)

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) (табл.2). 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.

Таблица 2

Среднее количество СК по анатомическим зонам в группах сравнения
(M; SD; Me; Min – Max)

Анатомическая зона	1-я группа, n = 143	2-я группа, n = 45	3-я группа, n = 40	4-я группа, n = 160
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 (3,3) 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)

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 папулезного 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%) (рис.1).

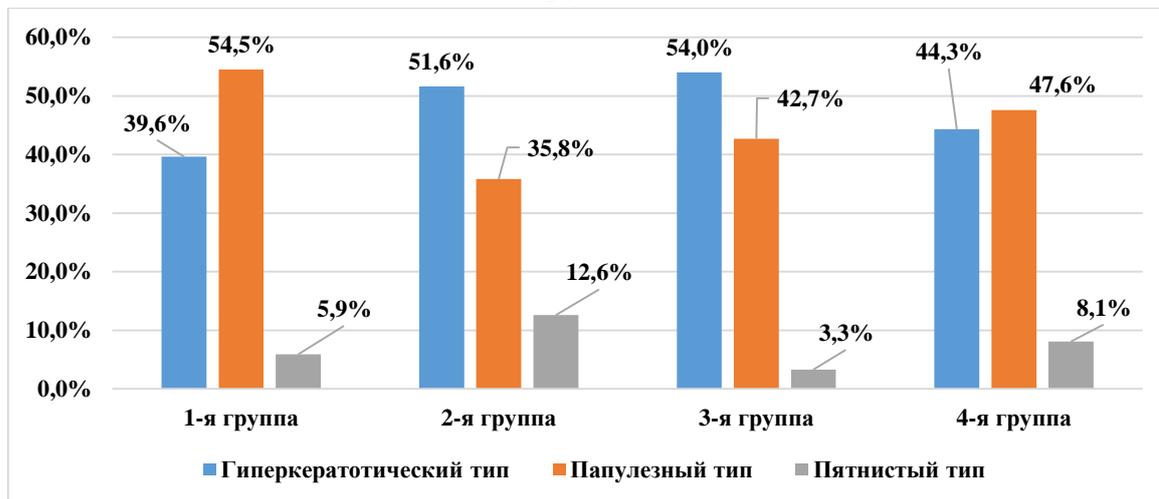


Рисунок 1. Клинические типы СК в группах сравнения

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 ($p < 0,01$) (рис. 2).

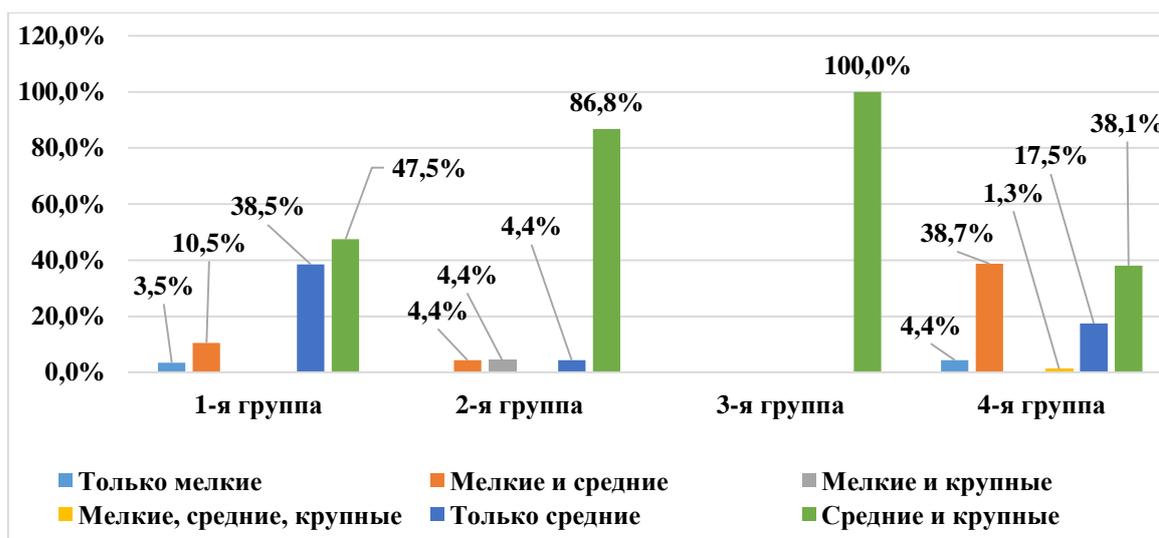


Рисунок 2. Количество больных в зависимости от размеров СК и их сочетания в группах сравнения.

Анализ тяжести СК в зависимости от вида соматической патологии показал, что среднетяжелым (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. Легким (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 ($\phi = 2,4$, $p < 0,01$). 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 ($\phi = 1,03$, $p > 0,01$); в среднем возрасте – в 2 раза больше: 44 (66,7%) и 22 (33,3%) соответственно ($\phi = 3,9$, $p < 0,01$); в пожилом возрасте – в 1,7 раза больше: 55 (63,2%) и 32 (36,8%) соответственно ($\phi = 3,53$, $p < 0,01$); в старческом возрасте – в 1,7 раза больше: 10 (62,5%) и 6 (37,5%) больных соответственно ($\phi = 1,43$, $p = 0,07$).

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-ти анатомических зон – 12 (17,9%) и 6 (5,0%) больных соответственно ($\phi = 2,76$, $p < 0,01$).

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 папулезного 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 среднетяжелым 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; легкая 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-ой и контрольной группах – 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 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.

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.

Изучали распределение частот генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGFβ1 и проводили оценку соответствия популяционного равновесия Харди–Вайнберга. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга в группах сравнения не было выявлено (табл. 3).

Таблица 3

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	–
$\chi^2 = 0,105; p = 0,99$		$\chi^2 = 1,455; p = 0,51$

Анализ распределения генотипов и аллелей rs1800471 гена TGFβ1 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 TGFβ1 путем 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 TGFβ1 (табл.4).

У больных СК наиболее часто встречался гомозиготный генотип Arg/Arg, что отражало вероятность развития эпидермальной гиперплазии на фоне гиперпродукции фактора роста TGFβ1 (Gorelik L., 2002; Abul A. K. et al., 2003; Arrieta-Bolanos E. et al., 2016; Zhang X. X. et al., 2016).

Таблица 4

Распределения частот генотипов и аллелей rs1800471 гена TGFβ1 в группах сравнения

Генотипы/ аллели	Группы		χ^2	<i>p</i>	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

Проведены клинико-генетические сопоставления у больных 4-й группы с различным количеством очагов СК: единичными (n = 34) и множественными (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 TGFβ1, 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 (табл. 5).

Таблица 5

Распределение генотипов полиморфизма rs2227984 гена EGFR в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга в группах сравнения

Генотипы	4-я группа, n = 97, абс. / %	Контроль, n = 22, 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 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 путем 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 T/T ($\chi^2 = 5,92; p = 0,015$), ее увеличение повышало шансы развития СК почти в 4,5 раза (ОШ = 4,44; 95 % ДИ 1,232–16,034). При этом для генотипов A/A и A/T 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 A и T выявил повышение шансов развития СК, связанного с минорной аллелью T (ОШ = 2,18; 95 % ДИ 1,12–4,23) и сопряженную с ним утрату протективных свойств A-аллели (ОШ = 0,62; 95 % ДИ 0,41–0,93). Таким образом, к генетическому риску развития СК можно отнести увеличение частот генотипа TT и аллели T полиморфизма rs2227984 гена EGFR (табл. 6).

Таблица 6

Распределения частот генотипов и аллелей rs2227984 гена EGFR в группах сравнения

Генотипы/ аллели	Группы		χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
	4-я группа, n = 97, абс. / %	Контроль, n = 22, абс. / %				
A/A	16 / 16,5	6 / 27,3	6,026	0,051	0,527	0,179–1,552
A/T	41 / 42,3	13 / 59,1			0,507	0,198–1,298
T/T	40 / 41,2	3 / 13,6			4,444	1,232–16,034
A	73 / 37,6	25 / 56,8	5,453	0,021	0,459	0,236–0,89
T	121 / 62,4	19 / 43,2			2,181	1,123–4,234

Полученные результаты позволили установить, что риск высокой пролиферативной активности кератиноцитов при СК связан с T-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR.

В дальнейшем клинико-генетические сопоставления проводили у больных с различным количеством очагов СК: единичными ($n = 34$) и множественными ($n = 63$). 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 ($p = 0,034$) (табл. 7).

Таблица 7

Показатели иммунокомпетентных клеток у больных в группах сравнения

Показатель	Контроль, $n = 32$ Me (Q1-Q3) min–max	4-я группа, $n = 62$ Me (Q1-Q3) min–max	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

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 с 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 (табл. 8).

Таблица 8

Показатели иммунокомпетентных клеток у больных с единичными и множественными очагами СК

Показатель,	4-я группа		U, p
	единичные очаги СК, n = 23, Me (Q1-Q3) min–max	множественные очаги СК, n = 39 Me (Q1-Q3) min–max	
CD3, Г/л	0,6 (0,52;0,81) 0,33–1,05	0,54 (0,4;0,67) 0,21–0,86	z = 1,88; p = 0,061
CD4, Г/л	0,27 (0,23;0,38) 0,13–0,52	0,22 (0,17;0,32) 0,07–0,57	z = 1,79; p = 0,074
CD8, Г/л	0,28 (0,25;0,34) 0,13–0,56	0,24 (0,2;0,33) 0,09–0,44	z = 1,98; p = 0,048
CD4/CD8	0,96 (0,9;1,0) 0,81–1,38	0,94 (0,84;1,02) 0,63–1,52	z = 0,64; p = 0,52
CD16, Г/л	0,23 (0,17;0,37) 0,12–0,73	0,21 (0,14;0,28) 0,07–0,69	z = 1,62; p = 0,1
CD22, Г/л	0,21 (0,17;0,23) 0,12–0,33	0,17 (0,15;0,2) 0,11–0,32	z = 2,64; p = 0,011

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 иммунокорректирующей 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-х месяцев, внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 5 мг/л в 200 мл р-ра трижды в течение недели, курс 10 процедур, аллоферона подкожно в дозе 1 мг через день трижды в течение недели перед деструкцией очагов СК, затем в той же дозе через день трижды в течение последующей недели, наружно использовали крем 20% азелаиновой кислоты 2 раза / сутки на протяжении 3–4-х месяцев. В последующем 160 больных 4-й группы были разделены методом случайной выборки на 2 терапевтические группы. Основная группа (80 больных), пролеченных 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-х до 7-ми 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 ($p = 0,000001$), 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 ($p = 0,000001$), в группе сравнения – в 1,4 раза ($p = 0,000005$). У больных основной группы эти показатели были в 1,1 раза выше ($p = 0,000003$) 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 ($p = 0,00005$); 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 ($p = 0,027$), выразившиеся 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.

Таблица 9

Показатели иммунокомпетентных клеток у больных с СК до и после лечения

Основная группа, n = 33			Группа сравнения, n = 29		
Всего, n = 33	Единичные, n = 11	Множественные, n = 22	Всего, n = 29	Единичные, n = 12	Множественные, n = 17
Me (Q1-Q3) min-max					
CD3, Г/л					
До лечения					
0,56 (0,45;0,77) 0,21–1,02	0,56 (0,5;0,82) 0,35–1,02	0,55 (0,38;0,73) 0,21–0,86	0,57 (0,47;0,66) 0,33–1,05	0,57 (0,52;0,73) 0,33–1,05	0,54 (0,43;0,55) 0,33–0,82
После лечения					
1,12 (0,98;1,22) 0,67–1,6	1,4 (1,15;1,47) 0,67–1,6	1,05 (0,98;1,16) 0,91–1,34	0,88 (0,83;0,95) 0,63–1,25	0,95 (0,86;1,1) 0,73–1,25	0,86 (0,8;0,94) 0,63–0,99
CD4, Г/л					
До лечения					
0,26 (0,19;0,33) 0,07–0,57	0,29 (0,26;0,42) 0,13–0,52	0,22 (0,16;0,31) 0,07–0,57	0,24 (0,21;0,32) 0,11–0,48	0,24 (0,22;0,28) 0,15–0,48	0,24 (0,2;0,33) 0,11–0,45

После лечения					
0,59 (0,53;0,68) 0,42–0,81	0,74 (0,69;0,77) 0,57–0,81	0,54 (0,51;0,6) 0,42–0,66	0,42 (0,35;0,45) 0,31–0,55	0,45 (0,41;0,47) 0,32–0,5	0,36 (0,35;0,42) 0,31–0,55
<i>CD8, Г/л</i>					
До лечения					
0,27 (0,2;0,33) 0,09–0,56	0,32 (0,28;0,36) 0,13–0,56	0,22 (0,19;0,32) 0,09–0,44	0,26 (0,23;0,32) 0,16–0,48	0,26 (0,25;0,28) 0,18–0,48	0,26 (0,23;0,34) 0,16–0,39
После лечения					
0,4 (0,39;0,42) 0,37–0,44	0,39 (0,38;0,42) 0,37–0,43	0,4 (0,39;0,42) 0,37–0,44	0,36 (0,34;0,39) 0,29–0,42	0,38 (0,36;0,39) 0,31–0,42	0,35 (0,32;0,38) 0,29–0,42
<i>CD4/CD8</i>					
До лечения					
0,96 (0,85;1,04) 0,63–1,52	1,0 (0,89;1,05) 0,81–1,38	0,96 (0,8;1,03) 0,63–1,52	0,93 (0,87;0,97) 0,68–1,17	0,96 (0,91;0,97) 0,85–1,0	0,91 (0,86;0,97) 0,68–1,17
После лечения					
1,42 (1,3;1,72) 1,14–2,0	1,88 (1,73;1,94) 1,5–2,0	1,35 (1,27;1,42) 1,14–1,55	1,1 (1,05;1,19) 0,95–1,29	1,19 (1,07;1,2) 1,02–1,28	1,1 (1,0;1,15) 0,95–1,29
<i>CD16, Г/л</i>					
До лечения					
0,21 (0,14;0,3) 0,07–0,73	0,28 (0,22;0,44) 0,13–0,73	0,2 (0,13;0,26) 0,07–0,69	0,21 (0,16;0,29) 0,06–0,61	0,2 (0,17;0,26) 0,12–0,53	0,22 (0,16;0,28) 0,06–0,61
После лечения					
0,35 (0,28;0,47) 0,21–0,89	0,53 (0,43;0,6) 0,36–0,89	0,29 (0,26;0,35) 0,21–0,71	0,29 (0,27;0,34) 0,24–0,54	0,27 (0,27;0,32) 0,24–0,54	0,3 (0,27;0,33) 0,26–0,45
<i>CD22, Г/л</i>					
До лечения					
0,19 (0,16;0,21) 0,11–0,32	0,21 (0,18;0,24) 0,17–0,26	0,18 (0,16;0,2) 0,11–0,32	0,18 (0,16;0,22) 0,17–0,23	0,2 (0,17;0,26) 0,17–0,22	0,17 (0,15;0,2) 0,13–0,23
После лечения					
0,39 (0,35;0,45) 0,27–0,54	0,47 (0,44;0,48) 0,41–0,54	0,36 (0,32;0,39) 0,27–0,46	0,29 (0,26;0,33) 0,21–0,39	0,3 (0,23;0,33) 0,26–0,36	0,26 (0,25;0,31) 0,21–0,39

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 (23,7%), 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 года 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 года до 2-х 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-х 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-х 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». В окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{-1,51 + 0,93X_1 + 1,18X_2 + 0,27X_3 - 1,11X_4 - 0,741X_5}}$$

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 папулезного 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, количество пораженных СК анатомических зон. В окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{-1,67 - 1,0X_1 - 1,04X_2 - 0,15X_3 - 0,24X_4 - 0,02X_5}}$$

При оценке дискриминирующей способности математической модели 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 персонифицированного 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 ЭП ВПЧ 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 клиничко-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) ($Me = 3,5$; $min = 1,5$, $max = 5,25$) балла 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 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.

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 папулезного типа – 979 (47,6%); ИТ СК 3,5 (0,6) ($Me = 3,5$; $min = 2,0$, $max = 5,0$) балла 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 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) балла, 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 повышало 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 Т-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 ($\phi = 1,77$, $p = 0,03$).

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 раза ($p = 0,52$); CD22+клеток – в 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-х лет была у 74 (92,5%) больных, пролеченных по разработанной методике и лишь у 48 (60,0%) больных, пролеченных традиционно ($\varphi = 5,15$, $p < 0,01$).

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 – 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 и/или МН.

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 риск 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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. Автор проводил осмотр и дерматоскопическое обследование и лечение больных себорейным кератозом. В статье нашли отражение основные положения разделов 4, 5, 6.

2. 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. Автор проводил осмотр и обследование и лечение больных себорейным кератозом. В статье нашли отражение основные положения разделов 4, 5, 6.

3. Влияние тревожно-депрессивного синдрома на кардио-респираторный риск у пациентов с ХОБЛ на фоне сопутствующей патологии [Текст] / Н. Е. Моногарова, Т. В. Проценко, Е. В. Семендяева, А. Н. Провизион, Т. В. Закомолдина, Е. Р. Цирковская // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 3 (29). – С. 13 – 21. Автор проводил осмотр и обследование больных себорейным кератозом. В статье нашли отражение основные положения раздела 5.

4. 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, Т. В. Проценко, Е. В. Семендяева, А. Н. Провизион, Т. В. Закомолдина, Е. Р. Цирковская [Текст] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 29, № 4. – С. 380 – 385. Автор проводил осмотр и обследование больных себорейным кератозом. В статье нашли отражение основные положения раздела 5.

5. 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. Автор проводил осмотр кожных покровов и обследование у больных. В статье нашли отражение основные положения раздела 5.

6. Провизион, А. Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии пролифераций кожи [Текст] / А. Н. Провизион // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2021. – № 2 (32). – С. 8 – 16. В статье нашли отражение основные положения раздела 1.

7. 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. В статье нашли отражение основные положения разделов 1, 9.

8. 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. В статье нашли отражение основные положения раздела 9.

9. Провизион, А. Н. Поражения кожи при герпетической и папилломавирусной 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. Автор собрал, обобщил и проанализировал данные о поражениях кожи при вирусных инфекциях. В статье нашли отражение основные положения раздела 1.

10. 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. Автор проводил обследование и лечение больных себорейным кератозом. В статье нашли отражение основные положения раздела 9.

11. 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. Автор проводил лечение больных себорейным кератозом. В статье нашли отражение основные положения раздела 9.

12. 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. Автор проводил анкетирование, анализ и интерпретацию результатов анкетирования. В статье нашли отражение основные положения разделов 3, 4, 5, 6.

13. 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. Автор проводил осмотр кожных покровов и дерматоскопические исследования у больных с себорейным кератозом. В статье нашли отражение основные положения разделов 4, 5, 6.

14. 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. Автор проводил анкетирование, анализ и интерпретацию результатов анкетирования. В статье нашли отражение основные положения раздела 3.

15. 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. Автор проводил

осмотр, опрос, анализ медицинской документации и интерпретацию полученных данных. В статье нашли отражение основные положения разделов 7, 9.

16. 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. Автор проводил осмотр, опрос, анализ медицинской документации и интерпретацию полученных данных. В статье нашли отражение основные положения разделов 7, 9.

17. 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. Автор проводил обследование и лечение больных себорейным кератозом. В статье нашли отражение основные положения раздела 9.

18. 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. Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста тезисов. В работе нашли отражение основные положения раздела 3, 4, 5, 6.

19. Дерматоскопические признаки и эхокартина кожи лица при некоторых хронических дерматитах [Текст] / Т. В. Проценко, О. А. Проценко, И. Е. Милус, А. Н. Провизион, С. А. Боряк // 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. Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста тезисов. В работе нашли отражение основные положения разделов 4, 5, 6.

20. Провизион, А. Н. Особенности сатурации у больных себорейным кератозом на фоне коморбидности [Текст] / А. Н. Провизион // Университетская клиника: научно-практический журнал. – 2020. – Приложение (Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наук побеждать ... болезнь», 12 – 13 ноября 2020 г.). – С. 427 – 428. Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста тезисов. В работе нашли отражение основные положения раздела 5.

21. 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 медицинского форума Донбасса «Наук побеждать ... болезнь», 11 – 12 ноября 2021 г.). – С. 380. Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста тезисов. В работе нашли отражение основные положения разделов 5, 6, 9.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EGFR – ген рецептора эпидермального фактора роста

TGF β 1 – ген трансформирующий фактор роста- β 1

ВПЧ – вирус папилломы человека

Г/л – грамм на литр

ДП – дерматологическая патология

ДсИ – дерматоскопический индекс

ДсП – дерматоскопический паттерн

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ИТ СК – индекс тяжести себорейного кератоза

МН – метаболические нарушения

нг/мл – нанограмм вещества в 1 мл

СК – себорейный кератоз

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭП ВПЧ – эпителиальные пролиферации кожи, обусловленные вирусом папилломы человека